

Tartu Ülikool  
Loodus- ja täppisteaduste valdkond  
Matemaatika ja statistika instituut

Merli Mändul

# **Geneetilise tagasiside mõju ravijärgimusele ja ravi tulemuslikkusele**

Matemaatika ja statistika eriala  
Magistritöö (30 EAP)

Juhendaja PhD Krista Fischer

Tartu 2018

# Geneetilise tagasiside mõju ravijärgimusele ja ravi tulemuslikkusele

Käesoleva magistritöö eesmärk on välja selgitada, kas personaalse geneetilise tagasiside saamine parandab hüpertensiooni põdevate patsientide ravijärgimust ja ravi tulemuslikkust. Andmed pärinevad klaster-randomiseeritud korduvmõõtmistega uuringust "Indimed – hüpertensioon". Analüüsimiseks kasutatakse lineaarseid ja logistilisi segamudeleid, mida töö esimeses osas kirjeldatakse ning mille puhul selgitatakse ka parameetrite hindamist. Lisaks antakse ülevaade rakendustarkvarade R ja SAS võimalustest klaster-randomiseeritud korduvmõõtmistega andmete analüüsimiseks. Töö teises osas kirjeldatakse "Indimed – hüpertensioon" uuringut, misjärel andmeid analüüsitakse. Töö teine osa on pühendatud "Indimed – hüpertensioon" uuringu andmete analüüsile eelnevalt kirjeldatud metoodika abil. Uuringust selgus, et tagasiside andmisel on pikaajaline efekt süstoolse vererõhu muutumisele ning tagasisidet saanutel langeb vererõhk enam kui tagasisidet mittesaanutel. Lisaks selgus, et kõrge mittegeneetilise riskiga (s.o kõrge üldise südame-veresoonkonnahaigustesse haigestumise riskiga) patsiendid võtavad ravimit paremini kui mittekõrge mittegeneetilise riskiga patsiendid.

**Märksõnad:** klaster-randomiseerimine, korduvmõõtmised, kõrgvererõhutõbi, segamudel, ravijärgimus, geneetiline risk

CERCS teaduseriala: statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika (P160)

# The effect of genetic feedback on treatment compliance and treatment outcome

The aim of this master's thesis is to find out, whether receiving personalized genetic information improves the drug compliance as well as the outcome of the treatment on patients, who suffer from hypertension. The data comes from a cluster-randomized controlled trial with repeated measurements called "Indimed – hypertension". Linear and logistic mixed models are used to analyze the data. These mixed models are described in the first part of the thesis along with parameter estimation. There is also a brief overview about the possibilities of fitting mixed models for cluster-randomized repeated measurements data in R and SAS. In the second part of the thesis the study "Indimed – hypertension" is described and the data is analyzed. We were able to show that receiving information has a long-term effect on lowering systolic blood pressure. In addition we saw that patients with high non-genetic risk (that is the overall risk of getting a cardiovascular disease) take their medicine better than those, who have non-high non-genetic risk.

**Keywords:** cluster-randomizing, repeated measurements, hypertension, mixed models, following treatment, genetic risk

CERCS research specialisation: statistics, operation research, programming, actuarial mathematics (P160)

# Sisukord

<b>1</b>	<b>Sissejuhatus</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Klaster-randomiseeritud uuring</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Segamudelid</b>	<b>9</b>
3.1	Lineaarsed segamudelid . . . . .	9
3.1.1	Juhuslike ja fikseeritud mõjude hindamine . . . . .	10
3.1.2	REML lineaarsete segamudelite hajuvusparameetrite hinda- miseks . . . . .	12
3.2	Logistilised segamudelid . . . . .	14
3.2.1	Parameetrite hindamine logistiliste segamudelite korral . . . .	15
3.2.2	Hinnangute täpsus . . . . .	17
<b>4</b>	<b>Rakendustarkvarade R ja SAS võimalused klaster-randomiseeritud andmete analüüsimiseks</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Uuringu ”Indimed – hüpertensioon” kirjeldus</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>”Indimed – hüpertensioon” andmete analüüs</b>	<b>27</b>
6.1	Kirjeldav statistika . . . . .	27
6.2	Segamudelid . . . . .	33
6.2.1	Lineaarsed segamudelid vererõhu muutumistele . . . . .	33
6.2.2	Logistilised segamudelid ravijärgimuse muutumistele . . . . .	39
<b>7</b>	<b>Kokkuvõte</b>	<b>42</b>
	<b>Viited</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Lisad</b>	<b>46</b>

8.1	Lisa 1. Peamõjudega mudel süstoolsele vererõhule 3. visiidil . . . . .	46
8.2	Lisa 2. Peamõjudega mudel diastoolsele vererõhule 3. visiidil . . . . .	47
8.3	Lisa 3. Mudeli 5 vigade kvantiil-kvantiil graafik . . . . .	48
8.4	Lisa 4. Mudeli 6 vigade kvantiil-kvantiil graafik . . . . .	49
8.5	Lisa 5. Mudeli 7 vigade kvantiil-kvantiil graafik . . . . .	50
8.6	Lisa 6. Peamõjudega mudel diastoolsele vererõhule 2.–5. visiidil . . . .	50
8.7	Lisa 7. Peamõjudega mudel ravijärgimusele 3. visiidil . . . . .	51
8.8	Lisa 8. Peamõjudega mudel ravijärgimusele 2.–5. visiidil . . . . .	52
8.9	Lisa 9. "Indimed – hüpertensioon" protokoll . . . . .	53

# 1 Sissejuhatus

Südame-veresoonkonnahaigused on Eestis kõige sagedasemad surmapõhjused. Haiguste ja enneaegse surma ennetamiseks on oluline jälgida oma eluviise. Vererõhu kõrgenemine on mitme südame-veresoonkonnahaiguse (näiteks isheemiatõve, müokardi infarkti, ajuinsuldi) riskiteguriks, mistõttu on väga tähtis ravimite võtmine. Paraku katkestab 25–60% patsientidest ravi esimese kuue kuu jooksul. [1] Seetõttu on oluline leida lähenemisi, mis motiveeriks patsiente paremini järgima neile määratud raviskeemi ja seega aitaks ennetada tõsisemaid südame-veresoonkonnahaigusi. Üheks võimaluseks võiks olla patsientide informeerimine nende tegelikust südame-veresoonkonnahaiguste riskitasemest. Et geneetiline komponent moodustab koguriskist olulise osa, võib loota, et geneetiliste riskide hindamine ja sellealase tagasiside andmine inimestele võiks toetada riski ennetavat tegevust.

Käesoleva magistritöö peamine eesmärk on välja selgitada, kas hüpertensiooni põdevatele patsientidele personaalse geneetilise tagasiside andmine parandab nende ravijärgimust ja ravi tulemuslikkust, analüüsides TÜ Eesti Geenivaramu poolt läbi viidud uuringu "Indimed-hüpertensioon" andmeid. Et tegu on klaster-randomiseeritud uuringuga, kus huvipakkuvaid tunnuseid (süstoolne ja diastoolne vererõhk ning ravijärgimuse skoor) on mõõdetud igal indiviidil korduvalt, siis tuleb leida meetodid, mis sobivad just sellise uuringukavandi abil saadud andmete korrektseks analüüsimiseks. Nagu juba näidatud autori bakalaureusetöös [4], on klaster-randomiseeritud uuringukavandi ja pideva uuritava tunnuse korral sobilik kasutada lineaarseid segamudeleid. Käesoleva töö eesmärgiks on uurida, kuidas saaks seda meetodikat täiendavalt kohandada nii, et samal ajal saaks arvestada ka kordusmõõtmistega. Et uuringukavand nägi ette ka seda, et lisaks vererõhunäitajatele hinnatakse mudelid ka ravijärgimusele, on vajalik hinnata uuringukavandit arvestavaid logistilisi segamudeleid. Siinjuures on oluline mitte ainult teoreetiliselt sobivaimate meetodite leidmine, vaid ka nende praktiline rakendamine, mistõttu on vaja ka välja selgitada, millised on tarkvara R ja SAS võimalused sellise analüüsi läbiviimiseks.

Antud magistritöö koosneb kahest suuremast osast: teoreetilisest ja praktilisest osast. Teoreetilises osas kirjeldatakse esmalt klaster-randomiseeritud uuringuid. Seejärel defineeritakse nii lineaarsed kui logistilised segamudeleid ning kirjeldatakse nende mudelite parameetrite hindamist. Peatüki lõpus selgitatakse rakendustarkvarade R ja SAS võimalusi klaster-randomiseeritud korduvmõõtmistega andmete analüüsimiseks ning praktilises osas analüüsitavat uuringut.

Praktilises osas antakse lühiülevaade andmete olemusest ja tuuakse kokkuvõtlikud näitajad. Edasi sobitatakse andmetele ravi tulemuslikkuse ja ravijärgimuse uurimiseks lineaarseid ja logistilisi segamudeleid ning kommenteeritakse tulemusi.

Töö vormistamiseks on kasutatud tekstitöötlusprogrammi  $\text{\LaTeX}$ . Andmeid on analüüsitud rakendustarkvarade R ja SAS abil. Töös toodud joonised on valminud R-i abil.

Autor tänab südamest töö juhendajat, Eesti Geenivaramu biostatistika vanemteadurit Krista Fischerit toetuse ja julgustuse, asjakohaste märkuste ja oma pühendatud aja eest. Autor tänab väga ka Kristi Lälli, kes mõtles ja arutles kaasa ning juhtis tähelepanu õigetele aspektidele, ning Märt Mölsi, kes alati tarkvarade R ja SAS skriptide osas oskas abistada.

## 2 Klaster-randomiseeritud uuring

Järgnev peatükk baseerub J. Christie jt artiklil "Planning a cluster randomized controlled trial Methodological issues" [2], A. W. Murphy jt artiklil "Cluster-randomized controlled trials in primary care: An introduction" [3] ning autori bakalaureusetööl "Geneetilise tagasiside mõju ravitulemusele" [4].

Klaster-randomiseeritud uuring on randomiseeritud uuring, kus on indiviidide asemel randomiseeritud nende grupe. Sellist tüüpi uuringuid võib vaja minna erinevatel põhjustel. Esiteks võib sekkumine olla mõeldudki pigem gruppidele ja mitte indiviididele endile, näiteks suitsetamisest loobumise tugigruppide uuring. Teisalt võib vaadelda olukorda, kus ravi jaoks sekkumisgrupis on vaja, et arst muudaks oma käitumist patsientide mõjutamiseks. Kui näiteks meditsiiniõed annavad patsientidele infot diabeedi kohta, oleks raske kindlaks teha, et need samad õed sekkumisgrupile mõeldud tehnikaid kontrollgrupile ei rakenda.

Klastrite randomiseerimist kasutatakse ka olukordades, kus on risk, et sekkumisgrupi inimesed võivad puutuda kokku kontrollgrupi inimestega ning neid mõjutada. Näiteks kui haiglas pakutakse osadele patsientidele rinnauuringut, võivad nad kontaktis olla samas asutuses olevate kontrollgrupi patsientidega ja seeläbi infot vahetada. Siis võivad aga ka kontrollgrupi patsiendid rinnauuringut nõuda.

Üldiselt peetakse klaster-randomiseerimist õigustatuks olukordades, kus sekkumine nõuab mingile kindlale rühmale seadmete/teadmiste edastamist (kliinikud, haiglad jne). Siis on mugavam ning lihtsam edastada sama info kogu grupile.

Klaster-randomiseeritud uuringutes võivad uurimisobjektideks olla nii klastrid kui ka indiviidid klastrites. Kui vaadeldakse indiviide, tuleb teadvustada, et vaatlused klastrites ei ole sõltumatud ning klatri efektiga tuleb arvestada.

Klaster-randomiseeritud uuringut planeerides soovitatakse silmas pidada erinevaid aspekte. Disaini tuleks arvestada valimimahu arvutamisel, klastrite arvu ja suuruste leidmisel, potentsiaalsete nihete tekkimisel nii indiviidide kui klastrite tasemel ning andmete analüüsimisel.



Nagu juba eelnevalt öeldud, ei ole antud disaini puhul täidetud sõltumatute vaatluste eeldus valimis: indiviidid varieeruvad klastrites sarnaselt. Kui sellise uuringu puhul soovitakse kontrollida näiteks ravi olulisust, siis t-testi ja ANOVA meetodeid rakendades ning klasterdamist mitte arvestades, saadakse tõenäoliselt ebatäpsed tulemused. Christie jt artiklis "Planning a cluster randomized controlled trial Methodological issues" [2] tuuakse välja, et selline olukord tekib seetõttu, et klastritevaheline erinevus keskmistatakse üle valimi ning see võib viia kitsamate usaldusintervallideni ja ka  $p$ -väärtused on väiksemad oma tegelikest väärtustest. Seega võidakse saada valepositiivsed tulemused ravi mõju kohta. Teisisõnu, tehakse I liiki viga.

Erinevad uuringud soovitavad sellistel puhkudel analüüsimisfaasis kasutada tinglikke mudeleid nagu segamudelid, kus fookus on indiviidide muutustel, või marginaalmudeleid nagu üldistatud hinnanguvõrrandite mudelid (*GEE models – generalized estimating equations models*), kus fookus on gruppide võrdlemisel.

Põhjalikumalt on klaster-randomiseerimisest kirjutatud autori bakalaureusetöös [4].

## 3 Segamudelid

### 3.1 Lineaarsed segamudelid

Järgnev peatükk ning selle alapeatükid põhinevad F. N. Gumedze ning T. T. Dunne artiklil "Parameter estimation and inference in the linear mixed model" [5], Märt Mölsi doktoritööl "Linear mixed models with equivalent predictors" [6] ning Märt Mölsi loengukonspektil "Dispersioonanalüüsi segamudelid" [7].

Lineaarseks segamudeliks nimetatakse mudelit kujul

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}, \quad (1)$$

kus  $\mathbf{y}$  on  $n \times 1$  vaatlusvektor ning  $\mathbf{X}$  on  $n \times p$  teadaolev fikseeritud efektide disainimaatriks.  $\boldsymbol{\beta}$  on  $p \times 1$  fikseeritud efektide vektor.  $\mathbf{Z} = [\mathbf{Z}_1, \dots, \mathbf{Z}_m]$ , kus  $\mathbf{Z}_i$  on  $n \times q_i$

$i$ -s juhuslike efektide disainimaatriks.  $\mathbf{u} = [\mathbf{u}_1^T, \dots, \mathbf{u}_m^T]$  on  $q \times 1$  juhuslike efektide vektor, kus  $\mathbf{u}_i$  on selline  $q_i \times 1$  vektor, et  $q = \sum_{i=1}^m q_i$ .  $\mathbf{e}$  on  $n \times 1$  juhuslike vigade vektor.  $\mathbf{u}$  ja  $\mathbf{e}$  kohta eeldatakse, et nad on mitmemõõtmelise normaaljaotusega

$$\begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{e} \end{bmatrix} \sim N \left( \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{G}(\boldsymbol{\gamma}) & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{R}(\boldsymbol{\rho}) \end{bmatrix} \right), \quad (2)$$

kus  $\boldsymbol{\gamma}$  ja  $\boldsymbol{\rho}$  on  $r \times 1$  ja  $s \times 1$  ( $s \leq n(n+1)/2$ ) tundmatute hajuvusparameetrite vektorid, mis vastavad  $\mathbf{u}$ -le ja  $\mathbf{e}$ -le. Edasi saame, et

$$\text{var}(\mathbf{y}) = (\mathbf{ZGZ}^T + \mathbf{R}) =: \mathbf{H}. \quad (3)$$

Maatriks  $\mathbf{H}$  koosneb kahest komponendist, mida kasutatakse heteroskedastilisuse ja korrelatsiooni modelleerimiseks: juhuslike efektide komponent  $\mathbf{ZGZ}^T$  ja grupisene komponent  $\mathbf{R}$ .

### 3.1.1 Juhuslike ja fikseeritud mõjude hindamine

Esmalt kirjeldame fikseeritud efektide  $\boldsymbol{\beta}$  ning juhuslike efektide  $\mathbf{u}$  ning alles siis hajuvusparameetrite  $\boldsymbol{\gamma}$  ning  $\boldsymbol{\rho}$  hindamist. Järgnevalt toome Hendersoni segamudelite võrrandid ja selgitame nende kasutamist parameetrite hindamiseks.

Eeldusest (2) saame, et  $\mathbf{u}$  ja  $\mathbf{y}$  on mitmemõõtmelise normaaljaotusega

$$\begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{y} \end{bmatrix} \sim N \left( \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{GZ}^T \\ \mathbf{ZG} & \mathbf{H} \end{bmatrix} \right).$$

Seega on  $\mathbf{y}$  jaotuseks  $N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \mathbf{H})$ , kus  $\mathbf{H}$  on defineeritud võrdusega (3) ning eeldame, et  $\mathbf{G}$  ja  $\mathbf{R}$  on teada. Nüüd maksimiseerime parameetrite  $\boldsymbol{\beta}$  ning  $\mathbf{u}$  leidmiseks  $(\mathbf{y}, \mathbf{u})$  logaritmitud ühistihedusfunktsiooni. Teame, et  $\mathbf{u}$  marginaaljaotus on normaaljaotus, st  $\mathbf{u} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G})$  ning  $\mathbf{y}$  tinglik jaotus  $\mathbf{u}$  järgi on

$$\mathbf{y}|\mathbf{u} \sim N(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Zu}, \mathbf{R}).$$

Seega võime logaritmitud ühistihedusfunktsiooni esitada kujul

$$\begin{aligned}\log f(\mathbf{y}, \mathbf{u}) &= \log(f(\mathbf{y}|\mathbf{u}) \cdot f(\mathbf{u})) = \log f(\mathbf{y}|\mathbf{u}) + \log f(\mathbf{u}) \\ &= -\frac{1}{2}\{\log|2\pi\mathbf{R}| + (\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{u})^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{u})\} \\ &\quad -\frac{1}{2}\{\log|2\pi\mathbf{G}| + \mathbf{u}^T \mathbf{G}^{-1}\mathbf{u}\}.\end{aligned}$$

Siis osatuletis toodud funktsioonist  $\boldsymbol{\beta}$  järgi on

$$\frac{\partial \log f}{\partial \boldsymbol{\beta}} = \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{u})$$

ning osatuletis  $\mathbf{u}$  järgi avaldub kujul

$$\frac{\partial \log f}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}\mathbf{u}) + \mathbf{G}^{-1}\mathbf{u}.$$

Parameetrite  $\boldsymbol{\beta}$  ning  $\mathbf{u}$  hinnangud saame järgmiste skoorivõrrandite lahendamisel:

$$\begin{aligned}\mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{Z} \mathbf{u} &= \mathbf{0}, \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}) - (\mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1})\mathbf{u} &= \mathbf{0}.\end{aligned}$$

Neid võrrandeid kutsutaksegi Hendersoni segamudelite võrranditeks. Tihti kirjutatakse nad kompaktsemalt maatrikskujul

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{\beta} \\ \mathbf{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{y} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{R}^{-1} \mathbf{y} \end{bmatrix}.$$

Võrrandite lahendamisel saame järgmised hinnangud:

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\beta}} &= (\mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{y}, \\ \hat{\mathbf{u}} &= \mathbf{G} \mathbf{Z}^T \mathbf{H}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}).\end{aligned}$$

Olgu  $\mathbf{U}$  mingi üldistatud pöördmaatriks  $(\mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{X})^{-1}$ . Siis saab näidata (Märt

Mölsi doktoritöö [6]), et

$$\text{var} \begin{bmatrix} \hat{\beta} - \beta \\ \hat{\mathbf{u}} - \mathbf{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{D}_{11} & \mathbf{D}_{12} \\ \mathbf{D}_{12}^T & \mathbf{D}_{22} \end{bmatrix},$$

kus

$$\begin{aligned} \mathbf{D}_{11} &= \mathbf{U}, \\ \mathbf{D}_{12} &= -\mathbf{U}\mathbf{X}^T\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\mathbf{G}^{1/2}(\mathbf{I} + \mathbf{G}^{1/2}\mathbf{Z}^T\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\mathbf{G}^{1/2})^{-1}\mathbf{G}^{1/2}, \\ \mathbf{D}_{22} &= \mathbf{G}^{1/2}(\mathbf{I} + \mathbf{G}^{1/2}\mathbf{Z}^T\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\mathbf{G}^{1/2})^{-1}\mathbf{G}^{1/2} - \\ &\quad - \mathbf{D}_{12}^T\mathbf{X}^T\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\mathbf{G}^{1/2}(\mathbf{I} + \mathbf{G}^{1/2}\mathbf{Z}^T\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z}\mathbf{G}^{1/2})^{-1}\mathbf{G}^{1/2}. \end{aligned}$$

Seega on hinnangute leidmiseks vaja ka dispersiooniparameetreid  $\gamma$  ja  $\rho$ . Kui need ei ole teada, saab  $\mathbf{G}$  ja  $\mathbf{R}$  asendada nende hinnangutega  $\hat{\mathbf{G}}$  ning  $\hat{\mathbf{R}}$ , et fikseeritud ning juhuslike mõjude hinnanguid ja standardhälbeid leida. See ei võta aga arvesse dispersiooniparameetrite endi varieeruvust, mistõttu alahinnatakse  $\hat{\beta}$  ning  $\hat{\mathbf{u}}$  varieeruvust.

### 3.1.2 REML lineaarsete segamudelite hajuvusparameetrite hindamiseks

On teada, et suurima tõepära hinnangud parameetritele on nihkega. Seetõttu kasutatakse REML (*restricted maximum likelihood* või *residual maximum likelihood*) hinnanguid.

Olgu vaatlusvektor normaaljaotusega,  $\mathbf{y} \sim N(\mathbf{X}\beta, \mathbf{H})$ . REML-i idee seisneb selles, et vaatluse vaatlusvektori üks-ühest teisendust

$$\mathbf{K}^T\mathbf{y} \sim N(\mathbf{K}^T\mathbf{X}\beta, \mathbf{K}^T\mathbf{H}\mathbf{K}).$$

Valime maatriksi  $\mathbf{K}$ :  $n \times n$  selliselt, et vektori

$$\mathbf{K}^T\mathbf{y} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_1 & \mathbf{K}_2 \end{bmatrix}^T \mathbf{y}$$

puhul sõltuks  $\mathbf{K}_1^T \mathbf{y}$  ainult dispersiooniparameetritest, aga mitte  $\boldsymbol{\beta}$ -st. Samuti nõuame, et kehtiks  $\text{cov}(\mathbf{K}_1^T \mathbf{y}, \mathbf{K}_2^T \mathbf{y}) = 0$ . Siin  $\mathbf{K}_1^T$  ja  $\mathbf{K}_2^T$  on vastavalt  $(n-p) \times n$  ning  $p \times n$  maatriksid.

Et soovime  $\mathbf{K}_1^T \mathbf{y}$  sõltumatust  $\boldsymbol{\beta}$ -st, peab  $\mathbf{K}_1^T \mathbf{X} = 0$ . Siis ka  $\mathbf{K}_1^T \mathbf{X} \boldsymbol{\beta} = 0$  ning järelikult  $\mathbf{K}_1^T \mathbf{y} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{K}_1^T \mathbf{H} \mathbf{K}_1)$ .

Maatriksi  $\mathbf{K}_1$  valime selliselt, et

$$\mathbf{K}_1^T := \mathbf{C}(\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T),$$

kus  $\mathbf{C}$  rahuldab tingimust  $\mathbf{C} \mathbf{C}^T = \mathbf{I}_{(n-p) \times (n-p)}$  ning  $p := \text{rank}(\mathbf{X})$ . Seega on saadava maatriksi read lineaarselt sõltumatud.

Maatriksi  $\mathbf{K}_2^T$  valime selliselt, et  $\mathbf{K}_2^T := \mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1}$ . Siis kehtib  $\text{cov}(\mathbf{K}_1^T \mathbf{y}, \mathbf{K}_2^T \mathbf{y}) = \mathbf{K}_1^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{K}_2 = \mathbf{C}(\mathbf{I} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T) \mathbf{H} \mathbf{H}^{-1} \mathbf{X} = 0$ , nagu vaja.

Seega

$$\begin{bmatrix} \mathbf{K}_1 & \mathbf{K}_2 \end{bmatrix}^T \mathbf{y} \sim N \left( \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{X} \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{K}_1^T \mathbf{H} \mathbf{K}_1 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{X}^T \mathbf{H}^{-1} \mathbf{X} \end{bmatrix} \right).$$

Kuna  $\mathbf{K}_1$  ja  $\mathbf{K}_2$  on sõltumatud, siis  $f(\mathbf{K}^T \mathbf{y}) = f(\mathbf{K}_1^T \mathbf{y}) f(\mathbf{K}_2^T \mathbf{y})$ , kusjuures  $f(\mathbf{K}_1^T \mathbf{y})$  ei sõltu parameetervektorist  $\boldsymbol{\beta}$ . Muu osa on  $n$  vaatluse  $p$  lineaarkombinatsiooni ühine tihedusfunktsioon, mis sõltub nii parameetervektorist  $\boldsymbol{\beta}$  kui ka tundmatust kovariatsioonimaatriksist  $\mathbf{H}$ . Kuna viimast  $p$  lineaarkombinatsiooni on tarvis parameetervektori hindamiseks, leitakse, et kogu informatsioon dispersiooniparameetrite kohta peab sisalduma tõepärafunktsiooni esimeses osas. REML meetodi puhul võetaksegi vaatluse alla vaid tõepärafunktsiooni esimene osa ning maksimiseeritakse funktsiooni

$$l_R(\boldsymbol{\kappa}; \mathbf{K}_1^T \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} \{ \log |2\pi \mathbf{K}_1^T \mathbf{H} \mathbf{K}_1| + \mathbf{y}^T \mathbf{K}_1 (\mathbf{K}_1^T \mathbf{H} \mathbf{K}_1)^{-1} \mathbf{K}_1^T \mathbf{y} \}, \quad (4)$$

kus  $\boldsymbol{\kappa} = (\boldsymbol{\gamma}^T, \boldsymbol{\rho}^T)^T$ . Vektorid  $\boldsymbol{\gamma}$  ja  $\boldsymbol{\rho}$  on  $r \times 1$  ning  $s \times 1$  tundmatud vektorid, mis vastavad  $\mathbf{u}$  ja  $\mathbf{e}$  hajuvusparameetritele.

Edasi võtame funktsioonist (4) tuletised hajuvusparameetrite järgi, võrdsustame

saadud võrrandid nulliga ning lahendame need.

Kui näiteks vaadelda lihtsat mudelit

$$\mathbf{y} \sim N \left( \begin{bmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix} \mu, \sigma^2 \mathbf{I} \right),$$

annab REML tundmatule parameetrile  $\sigma^2$  tuntud nihketa hinnangu

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2.$$

### 3.2 Logistilised segamudelid

Järgnev peatükk ning selle alapeatükid põhinevad P. J. Diggle jt raamatul "Analysis of Longitudinal Data" [8], M. Capanu jt artiklil "An assessment of estimation methods for generalized linear mixed models with binary outcomes" [10] ning SAS-i User's Guide'l "Pseudo-likelihood Estimation Based on Linearization" [11].

Olgu  $\mathbf{y}$  ( $n \times 1$ ) tinglik jaotus fikseeritud  $\mathbf{u}$  ( $q \times 1$ ) korral eksponentsiaalsest perest tihedusega  $f(\cdot | \mathbf{u}, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{G})$ . Olgu  $\boldsymbol{\beta}$ ,  $\mathbf{X}$  ja  $\mathbf{Z}$  nagu eelmises peatükis dimensioonidega vastavalt  $p \times 1$ ,  $n \times p$  ning  $n \times q$ . Eldame, et

$$E(\mathbf{y} | \mathbf{u}) = g^{-1}(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u}) = g^{-1}(\boldsymbol{\eta}) = \boldsymbol{\mu}, \quad (5)$$

nii et  $\text{var}(\mathbf{u}) = \mathbf{G}$  ( $q \times q$ ) ning  $\text{var}(\mathbf{y} | \mathbf{u}) = \mathbf{A}^{1/2} \mathbf{R} \mathbf{A}^{1/2}$  ( $n \times n$ ). Siin  $\mathbf{A}^{1/2}$  on diagonaalmaatriks mudeli hajuvusfunktsioonidest, mis kirjeldavad uuritava tunnuse hajuvust  $\boldsymbol{\mu}$  funktsioonina.  $\mathbf{R}$  on tundmatu, kuid tema üldkuju on eelnevalt paika pandud, näiteks autoregressiivset tüüpi või struktureerimata maatriks.

Olgu  $g$  diferentseeruv monotoonne seosefunktsioon. Logistilise regressiooni puhul

on  $g$  tavaliselt *logit*-seosefunktsioon, mistõttu

$$y_{ij}|\mathbf{x}_{ij}, \mathbf{z}_{ij}; \mathbf{u}_i \sim \text{Be}(\mu_{ij}), \text{logit}(\mu_{ij}) = \log\left(\frac{\mu_{ij}}{1 - \mu_{ij}}\right) = \mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\beta} + \mathbf{z}_{ij}^T \mathbf{u}_i,$$

kus  $\mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{G})$ .

Uuritava tunnuse marginaaljaotus segamudelil avaldub kujul

$$f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\beta}, \mathbf{G}) = \int f(\mathbf{y}|\mathbf{u}, \boldsymbol{\beta}, \mathbf{G}) f(\mathbf{u}|\mathbf{G}) d\mathbf{u}.$$

Tõepärafunktsiooni definitsioonist ja Bernoulli jaotusega juhusliku suuruse tihedusest saame järeldada, et tõepärafunktsioon parameetervektori  $\boldsymbol{\beta}$  ja kovariatsiooni-maatriksi  $\mathbf{G}$  jaoks on

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{G}; \mathbf{y}) &= \prod_{i=1}^m \int \prod_{j=1}^{n_i} f(y_{ij}|\mathbf{u}_i, \boldsymbol{\beta}) f(\mathbf{u}_i|\mathbf{G}) d\mathbf{u}_i \\ &= \prod_{i=1}^m \int \prod_{j=1}^{n_i} \{\mu_{ij}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{u}_i)\}^{y_{ij}} \{1 - \mu_{ij}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{u}_i)\}^{1-y_{ij}} f(\mathbf{u}_i|\mathbf{G}) d\mathbf{u}_i, \end{aligned}$$

kus  $\mu_{ij}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{u}_i) = E(y_{ij}|\mathbf{u}_i, \boldsymbol{\beta})$ ,  $m$  on mõõdetud objektide arv ning  $n_i$  tähistab  $i$ -ndal objektil teostatud mõõtmiste arvu. Seega  $\sum_{i=1}^m n_i = n$ . Logit seosefunktsiooni ja normaaljaotuse eeldusega  $\mathbf{u}_i$  kohta saab tõepärafunktsiooni lihtsustada kujule

$$\begin{aligned} &\prod_{i=1}^m \int \exp\left[\boldsymbol{\beta}^T \sum_j \mathbf{x}_{ij} y_{ij} + \mathbf{u}_i^T \sum_j \mathbf{z}_{ij} y_{ij} - \sum_j \log\{1 + \exp(\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\beta} + \mathbf{z}_{ij}^T \mathbf{u}_i)\}\right] \\ &\times (2\pi)^{-1} |\mathbf{G}|^{-q/2} \exp(-\mathbf{u}_i^T \mathbf{G}^{-1} \mathbf{u}_i / 2) d\mathbf{u}_i. \end{aligned}$$

Tõepärafunktsiooni minimiseerimiseks tuleks leida tülakas integraal, mistõttu kasutatakse ülesande lahendamiseks lähendusmeetodeid.

### 3.2.1 Parameetrite hindamine logistiliste segamudelite korral

Edasises kasutatakse Wolfingeri ja O'Connelli (1993) lähendamist, mis on kasutusel tarkvarapaketi SAS protseduuris GLIMMIX.

Parameetrite hindamiseks arendame (5) Tayloriga ritta. Esimest järku Tayloriga rida avaldub kujul

$$g^{-1}(\boldsymbol{\eta}) = g^{-1}(\tilde{\boldsymbol{\eta}}) + \tilde{\boldsymbol{\Delta}}\mathbf{X}(\boldsymbol{\beta} - \tilde{\boldsymbol{\beta}}) + \tilde{\boldsymbol{\Delta}}\mathbf{Z}(\mathbf{u} - \tilde{\mathbf{u}}),$$

kus

$$\tilde{\boldsymbol{\Delta}} = \left( \frac{\partial g^{-1}(\boldsymbol{\eta})}{\partial \boldsymbol{\eta}} \right)_{\tilde{\boldsymbol{\beta}}, \tilde{\mathbf{u}}}$$

on diagonaalmaatriks, mis sisaldab tingliku keskväärtuse esimest järku tuletisi kohal  $\tilde{\boldsymbol{\beta}}$  ja  $\tilde{\mathbf{u}}$ , ning  $\tilde{\boldsymbol{\eta}} = \mathbf{X}\tilde{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}\tilde{\mathbf{u}}$ .

Liikmeid ringi tõstes jõuame avaldiseni

$$\tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}(\boldsymbol{\mu} - g^{-1}(\tilde{\boldsymbol{\eta}})) + \mathbf{X}\tilde{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}\tilde{\mathbf{u}} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u}.$$

Nüüd, vasak pool on tinglik keskväärtus  $\mathbf{u}$  suhtes järgnevalt

$$\tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}(\mathbf{y} - g^{-1}(\tilde{\boldsymbol{\eta}})) + \mathbf{X}\tilde{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}\tilde{\mathbf{u}} \equiv \mathbf{p}$$

ning

$$\text{var}(\mathbf{p}|\mathbf{u}) = \tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}\mathbf{A}^{1/2}\mathbf{R}\mathbf{A}^{1/2}\tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}.$$

Seega võime vaadelda mudelit

$$\mathbf{p} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e},$$

mis on lineaarne segamudel pseudo-funktsioontunnusega  $\mathbf{p}$  (ehk pseudomudel), fikseeritud efektidega  $\boldsymbol{\beta}$ , juhuslike mõjudega  $\mathbf{u}$  ning  $E(\mathbf{p}|\mathbf{u}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u}$  ja  $\text{var}(\mathbf{e}) = \text{var}(\mathbf{p}|\mathbf{u})$ .



Tähistame

$$\mathbf{V}(\boldsymbol{\kappa}) = \mathbf{Z}\mathbf{G}\mathbf{Z}^T + \tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}\mathbf{A}^{1/2}\mathbf{R}\mathbf{A}^{1/2}\tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1}$$

marginaalhajuvust lineaarses pseudomudelis. Sarnaselt eelnevale defineerime ka siin  $\boldsymbol{\kappa} = (\boldsymbol{\gamma}^T, \boldsymbol{\rho}^T)^T$ . Kui  $\mathbf{p}$  jaotus on teada, saame defineerida huvipakkuva funktsiooni. Eeldame, et  $\mathbf{e}$  on normaaljaotusega. Siis kitsendatud (*restricted*) log pseudo-tõepära  $\mathbf{p}$  jaoks on

$$l_R(\boldsymbol{\kappa}, \mathbf{p}) = -\frac{1}{2} \log|\mathbf{V}(\boldsymbol{\kappa})| - \frac{1}{2} \mathbf{r}^T \mathbf{V}(\boldsymbol{\kappa})^{-1} \mathbf{r} - \frac{1}{2} \log|\mathbf{X}^T \mathbf{V}(\boldsymbol{\kappa})^{-1} \mathbf{X}| - \frac{f-k}{2} \log(2\pi),$$

kus  $\mathbf{r} = \mathbf{p} - \mathbf{X}(\mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{p}$ .  $f$  tähistab analüüsis kasutatavat sageduste summat ning  $k = \text{rank}(\mathbf{X})$ .  $\boldsymbol{\kappa}$  parameetrid hindame optimeerimistehnikatega, minimiseerides  $-2l_R(\boldsymbol{\kappa}, \mathbf{p})$ . Pärast koondumist leiame hinnangud fikseeritud ja juhuslikele efektidele kui

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\beta}} &= (\mathbf{X}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{p} \\ \hat{\mathbf{u}} &= \hat{\mathbf{G}} \mathbf{Z}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \hat{\mathbf{r}}, \end{aligned}$$

mis on analoogsed lineaarsete segamudelite juhuga.

Järgmiseks arvutame uuesti pseudo-funktsioontunnuse, lineariseeritud mudeli vea-kaalud ning minimiseerime uuesti huvipakkuva funktsiooni. Protsess jätkub kuni koondumiseni.

### 3.2.2 Hinnangute täpsus

GLIMMIX protseduur tarkvarapaketi SAS hindab  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  täpsust ning dispersiooni  $\text{var}[\hat{\mathbf{u}} - \mathbf{u}]$ . Olgu  $\mathbf{S}$  selline maatriks, et

$$\mathbf{S} \equiv \text{var}[\mathbf{p}|\mathbf{u}] = \tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1} \mathbf{A}^{1/2} \mathbf{R} \mathbf{A}^{1/2} \tilde{\boldsymbol{\Delta}}^{-1},$$

kus kõik komponendid paremal pool on väärtustatud koondunud hinnangute kohal. Siis on segamudelite võrrandid pseudomudelis

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{X}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \boldsymbol{\beta} \\ \mathbf{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{p} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{p} \end{bmatrix}$$

ning

$$\begin{aligned} \mathbf{C} &= \begin{bmatrix} \mathbf{X}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{X}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{X} & \mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \end{bmatrix}^{-1} \\ &= \begin{bmatrix} \hat{\boldsymbol{\Omega}} & -\hat{\boldsymbol{\Omega}} \mathbf{X}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{Z} \mathbf{G} \\ -\mathbf{G} \mathbf{Z}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{X} \hat{\boldsymbol{\Omega}} & \mathbf{M} + \mathbf{G} \mathbf{Z}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{X} \hat{\boldsymbol{\Omega}} \mathbf{X}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{Z} \mathbf{G} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

on ligikaudne  $[\hat{\boldsymbol{\beta}}^T, \hat{\mathbf{u}}^T - \mathbf{u}^T]^T$  kovariatsioonimaatriks. Siin  $\hat{\boldsymbol{\Omega}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\kappa}})^{-1} \mathbf{X})^{-1}$  ja  $\mathbf{M} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1})^{-1}$ . Seega  $\hat{\boldsymbol{\Omega}}$  diagonaalelementide ruutjuured raporteeritakse parameetrite hinnangute standardhälvetena.

Ääremärkusena olgu öeldud, et maatriks  $\mathbf{C}$  kipub tegelikke hajuvusi alahindama, sest ei arvesta  $\mathbf{G}$  ja  $\mathbf{R}$  hajuvust.

## 4 Rakendustarkvarade R ja SAS võimalused klaster-randomiseeritud andmete analüüsimiseks

Tarkvara R jaoks on loodud väga palju pakette, mis võimaldavad erinevatel viisidel analüüsida klaster-randomiseeritud uuringuid.

Töö autor on lähemalt vaadanud nelja R-i paketti: `nlme`, `lme4`, `geepack` ning `MASS`. Olgu veel öeldud, et paketist `nlme` vaadeldi käsku `lme()`, paketist `lme4` käske `lmer()` ning `glmer()`, paketist `geepack` käsku `geeglm()` ja paketist `MASS` käsku `glmmPQL()`.

Pakettide ja nende võimaluste näitlikustamiseks loome hüpoteetilise olukorra. Olgu antud andmestik, kus üks rida vastab ühe indiviidi ühele mõõtmisele. Andmes-

tikus on kokku  $\sum_{i=1}^m n_i$  rida, kus  $n_i$  on mõõtmiste arv  $i$ -ndal indiviidil. Olgu antud järgmised tunnused:

- **y1** – pidev uuritav tunnus;
- **y2** – binaarne uuritav tunnus;
- **x1**, **x2**, **x3** – antud argumenttunnused;
- **x4** – indiviidi identifikaator väärtustega  $1, \dots, m$ ;
- **x5** – klatri identifikaator;
- **x6** – mõõtmise järjekorranumber.

Meid huvitab **y1** ja **y2** modelleerimine argumenttunnuste **x1**, **x2**, **x3** ning **x1** ja **x2** koosmõju kaudu. Lisaks tahame arvestada andmete struktuuri. Paketi **nlme** käsk **lme()** lahendab probleemi **y1** modelleerimiseks järgmiselt:

```
lme(fixed=y1~x1+x2+x3+x6+x1*x2, random=~1|x5/x4, data=data, method=
    "REML", correlation=corSymm(form=~x6|x5/x4), weights=
    varIdent(form=~1|x6))
```

- **fixed** – määrab fikseeritud mõjudega mudeli, soovitakse modelleerida **y1** tunnuste **x1**–**x3** ja **x6** kaudu, **x1\*x2** tähistab koosmõju;
- **data** – määrab andmestiku, kust tunnused pärit on;
- **random** – paneb paika juhuslikud mõjud ning grupeerimise. Püstjoonest vasakule jäävad tunnused, mille mõju on juhuslik, **1** tähistab juhuslikku vabaliiget. Püstjoonest paremale jäävad grupeerivad tunnused;
- **correlation** – andmete korrelatsioonistruktuuri kirjeldav tunnus. Näites on korrelatsioonile ette antud vaid nõue, et maatriks peab olema sümmeetriline. Tunnuse **x6** määramine näitab, kuidas peaks programm andmeid ühe indiviidi siseselt järjestama;

- **weights** – et argument **correlation** paneb paika vaid korrelatsioonistruktuuri, on kovariatsioonimaatriksis erinevate hajuvuste lubamiseks vajalik kasutada argumenti **weights**. Praegusel juhul lubab see erinevat hajuvust uuritavale tunnusele erinevatel ajapunktidel;
- **method** – parameetritele hinnangute leidmist kirjeldav tunnus. REML leiab parameetritele REML hinnangud ning ML suurima tõepära hinnangud.

Pakett **nlme** on sobilik just lineaarsete segamudelite hindamiseks, võimaldades määrata nii korreatsioonistruktuuri kui arvestada korduvmõõtmisi ja klaster-randomiseerimist. Kui olukord muutub aga keerukamaks ning on vaja uurida näiteks binaarset tunnust, jääb pakett puudulikuks. Seetõttu ei saa selle paketiga tunnusele **y2** mudelit sobitada.

Paketi **lme4** käsu **lmer()**-ga saab tunnusele **y1** mudeli sobitada järgnevalt:

```
lmer(formula=y1~x1+x2+x3+x6+x1*x2+(1|x5/x4), data=data, REML=TRUE)
```

- **formula** – määrab samaaegselt nii fikseeritud kui juhuslikud mõjud. Siin tähistab **(1|x4/x5)** sisuliselt seda sama, mis **lme** käsu puhul argument **random**, st 1 tähistab juhuslikku vabaliiget ning **x4** ja **x5** viitavad grupeerimisele;
- **data** – andmestik, mis sisaldab **formula** abil määratud muutujaid;
- **REML** – loogiline skalaar, omab väärtusi **TRUE** või **FALSE**. Esimesel juhul hinnatakse parameetrid REML meetodil, teisel juhul suurima tõepära meetodiga.

Erinevalt **nlme**-st võimaldab **lme4** sobitada ka üldistatud lineaarseid segamodeleid. Selleks saab käsu **glmer()** abil sobitada tunnusele **y2** mudeli järgmiselt:

```
glmer(formula=y2~x1+x2+x3+x6+x1*x2+(1|x5/x4), family=binomial(link=  
"logit"), data=data)
```

**glmer()**-i argumendid on üldjoontes sarnased **lmer()**-le, erinevus seisneb selles, et üldistatud lineaarsete segamudelite korral saab argumendi **family** abil määrata ka jaotust ning seosefunktsiooni.

`lme4` suurimaks puuduseks on asjaolu, et ta ei võimalda määrata korrelatsioonistruktuuri. Pakett eeldab vaikinisi, et iga kahe mõõtmise vahel on korrelatsioon ühesugune, mistõttu sobib ta hästi näiteks ühe või samaaegselt kahe ajapunkti uurimiseks. Keerukamates olukordades, kus on tehtud rohkem kui kaks kordumõõtmist, ei sobi alati selline korrelatsioonistruktuur.

Järgnevalt on toodud paketi `MASS` käsu `glmmPQL()` võimalused tunnustele `y1` ja `y2` mudelite sobitamiseks:

```
glmmPQL(fixed=y1~x1+x2+x3+x6+x1*x2, random=~1|x5/x4, data=data,
correlation=corSymm(form=~x6|x5/x4), weights=varIdent(form=~1|x6))
```

```
glmmPQL(fixed=y2~x1+x2+x3+x6+x1*x2, random=~1|x5/x4, data=data,
correlation=corSymm(form=~x6|x5/x4), weights=varIdent(form=~1|x6),
family=binomial(link="logit"))
```

- `fixed` – analoogne `lme()`-ga, määrab fikseeritud mõjudega mudeli;
- `random` – taaskord analoogne `lme()`-ga, määrab juhusliku osa mudelist. Praegusel juhul tähistab juhuslikku vabaliiget ja asjaolu, et korduvalt on mõõdetud `x4` poolt indentifitseeritud indiviide, kes on omakorda tunnuse `x5` poolt määratud klasterites;
- `data` – andmestik, mis määrab, kust tunnused pärinevad;
- `correlation` – võimaldab määrata korrelatsioonistruktuuri nagu `lme()` puhul. Antud näites seatakse ainsaks kitsenduseks, et korrelatsioonimaatriks oleks sümmeetriline;
- `weights` – analoogne `lme()` käsuga, lubades igal ajapunktil uuritaval tunnusel olla erinev hajuvus;
- `family` – võimaldab määrata jaotust ja seosefunktsiooni, mistõttu saab sobitada ka logistilisi segamudeleid.

Viimati vaadeldud paketi `MASS` suurimaks probleemiks on asjaolu, et käsk `glmmPQL()` annab logistilise regressiooni korral parameetritele nihkega hinnangud. Seega olukorras, kus on vaja hinnata näiteks nii lineaarseid kui logistilisi segamudeleid, jääb ka `MASS` paketi võimalustest väheks.

Funktsioon `geeglm()`, mis on loodud üldistatud hinnanguvõrrandeid kasutavate mudelite jaoks ning mis pärineb paketist `geepack`, lahendab eelpool kirjeldatud ülesande järgmiselt:

```
geeglm(formula=y1~x1+x2+x3+x6+x1*x2, data=data, id=x4, corstr=
                                             "unstructured")

geeglm(formula=y2~x1+x2+x3+x6+x1*x2, data=data, id=x4, corstr=
                                             "unstructured", family=binomial(link="logit"))
```

Siin

- `formula` – määrab fikseeritud mõjudega mudeli;
- `family` – võimaldab määrata jaotust ja seosefunktsiooni, analoogne `glmer()`-ga;
- `data` – täpsustab andmestiku, kust argumendid pärinevad;
- `id` – vektor, mis määrab klastrid ning mille pikkus peab olema võrdne vaatluste arvuga. Argument ei võimalda hierarhilist struktuuri, seega saab antud olukorras seal ette anda vaid kas `x4` või `x5`, kuid mitte mõlemat korraga;
- `corstr` – võimaldab valida korrelatsioonistruktuuri. Praegusel juhul struktureerimata korrelatsioon, mis tähistab sisult sama, mis sümmeetriline korrelatsioon.

Üldistatud hinnanguvõrrandeid kasutavaid mudeleid sobitav pakett `geepack` on suurepärane olukorras, kus soovitakse uurida populatsioonikeskmist ning tegemist on kas korduvmõõtmistega, kus kõrgemal tasandil puudub korrelatsioon, või lihtsalt

klaster-randomiseeritud andmetega. Kui käsitletakse olukorda, kus on korraga nii korduvmõõtmised kui klaster-randomiseerimine, ei ole see piisav.

Eelnevat arvestades sai vastu võetud otsus, et lineaarsed mudelid sobitatakse paketi `nlme`, kuid logistilise regressiooni jaoks loobutakse tarkvarast R ning kasutatakse hoopis rakendustarkvara SAS protseduuri `GLIMMIX`. Seetõttu tuuakse järgnevalt kood vaid logistilise segamudeli sobitamiseks, kuid selle protseduuriga on võimalik analoogselt ka lineaarseid segamudeleid sobitada.

```
PROC GLIMMIX DATA=data;  
CLASS x1 x2 x3 x4 x5 x6;  
MODEL y2(DSCENDING)=x1 x2 x3 x6 x1*x2/SOLUTION LINK=logit  
DIST=binomial ALPHA=0.05;  
RANDOM intercept / SUBJECT=x4(x5) TYPE=UN;  
RANDOM x6 / SUBJECT=x4 TYPE=UN RESIDUAL;  
RUN;
```

Seega siin

- `class` – võimaldab määrata diskreetsed argumendid, ka klastreid ja indiviide määravad tunnused peavad siin mainitud olema;
- `model` – lause, kus pannakse kirja hinnatav mudel. `DESCENDING` määrab, et soovitakse hinnata sellise mudeli, mis hindab tõenäosust  $P(Y = 1)$  ning mitte vaikimisi valikut  $P(Y = 0)$ . Valik `SOLUTION` kuvab fikseeritud efektide parameetrite hinnangud, lisaks on paika pandud seosefunktsioon ja jaotus. `ALPHA` lubab määrata olulisuse nivoo ning annab välja parameetrite usaldusvahemikud laiusega  $1 - \alpha$ ;
- `random` – lubab määrata juhusliku vabaliikme. Lisaks saab öelda, et uuritavaiks on individid, mis on määratud tunnusega `x4` ning et need on omakorda jagatud klastritesse ning seda määrab tunnus `x5`. Kovariatsioonistruktuuri täpsustab valik `TYPE`, praegusel juhul viitab valik `UN` struktureerimata kovariatsioonistruktuurile. Eraldi tuleb määrata nn *G*- ja *R*-tüüpi kovariatsioon. Seega esimene `RANDOM` lause määrab juhuslikust arsti ja juhuslikust patsiendi mõjust tuleneva kovariatsiooni ning teine korduvmõõtmistest tuleneva kovariatsioonistruktuuri.

Tabelis 1 on kokkuvõtvalt toodud erinevate pakettide võimalused.

Tabel 1: R-i ja SAS-i võimalused klaster-randomiseeritud andmete analüüsimiseks

Võimalus \ Pakett	NLME	LME4	GEEPACK	MASS	GLIMMIX
Mittelineaarsed mudelid	–	+	+	+	+
Korrelatsioonistruktuuri määramine	+	–	+	+	+
Hierarhilise disaini arvestamine	+	+	–	+	+

## 5 Uuringu "Indimed – hüpertensioon" kirjeldus

Uuringu kirjeldus on refereeritud Ü. H. Mereni jt artiklist "Personaalse geneetilise riskiteabe mõju hüpertensiooniravi järgimusele ja tulemuslikkusele Eesti patsientidel: juhuslikustatud uuringu metoodika ülevaade" [1].

Käesolevas töös kasutatud uuringu skeem on toodud joonisel 1. Uuring põhineb sekkumis- ja kontrollgrupi võrdlemisel ning sinna on kaasatud medikamentooset ravi vajavad hüpertensiooni (HT) ehk kõrgvererõhutõbe põdevad patsiendid. Kui kontrollgrupi patsiendid saavad hüpertensiooni ravi alustamisel nõustamist HT ravi juhendi alusel, siis sekkumisgrupi patsientidele antakse lisaks infot geneetiliste markerite alusel hinnatud personaalsete riskiskooride kohta. Mõlema grupi patsientide kohta on kogutud infot nende ravijärgimuse ja ravi tulemuslikkuse kohta. Uuringu eesmärk on välja selgitada, kas (ja kuidas) geneetilise riski alase teabe edastamine mõjutab patsientide ravijärgimust ja tulemuslikkust.

Antud uuringu puhul on tegemist avatud klaster-randomiseeritud sekkumisuuringuga. Indiviidide (patsientide) randomiseerimise asemel on kasutatud klatri (raviarsti ehk andmekoguja) tasemel randomiseerimist, st ühe arsti kõik patsiendid kuuluvad kas kontroll- või sekkumisgruppi. Põhjus, miks on randomiseeritud just arste, peitub asjaolus, et uurimisküsimusest tulenevalt ei ole võimalik kasutada uuritava ja tema raviarsti pimendamist uurimisgrupi suhtes. Teisisõnu, vältimaks olukorda,



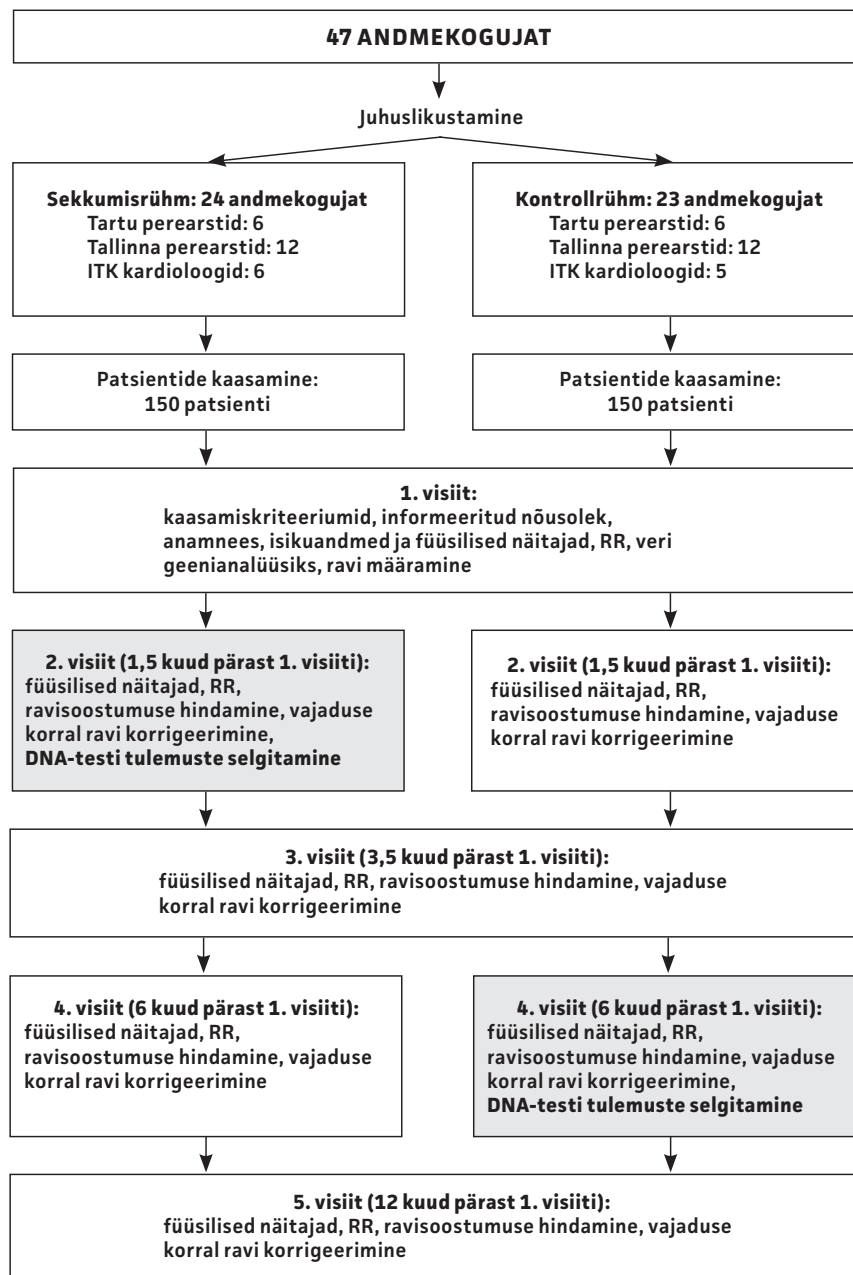
et sekkumisgrupi patsientide nõustamine kuidagi kontrollgrupi patsientide nõustamist mõjutaks, mis võib vähendada gruppidevahelist erinevust, ongi randomiseeritud klastreid. Uuringus osalevaid perearste ning kardiolooge on lisaks randomiseeritud eraldi kihtidena, et tagada nende sarnane jaotus nii kontroll- kui sekkumisgrupis ning et oleks hiljem võimalik grupe võrrelda ka raviarsti eriala lõikes.

Igal patsiendil toimus aasta jooksul viis uuringuviisi, mille tegevused on toodud joonisel 1. Erinevalt kontrollgrupist said sekkumisgrupi patsiendid 2. visiidil tagasisidet oma personaalsete geneetilist riskiskooride kohta nelja haiguse tekkeks: ajuinsuldi, kodade virvendusarütmia, südame isheemiatõve ja teist tüüpi diabeedi esinemiseks. Patsiendile antakse teada, kas tema geneetiline risk kindlasse haigusesse haigestuda on kõrge või mitte. Sama informatsioon edastatakse kontrollgrupile 4. visiidil. Kõik patsiendid said 3. visiidil infot ka personaalsete mittegeneetiliste riskide kohta. See risk mõõdab üldist südame-veresoonkonna haiguste riski.

Ravi tulemuslikkust hinnatakse arteriaalse süstoolse ja diastoolse vererõhu muutumise uurimisega. Vererõhku on mõõdetud tavapäraselt raviarsti käsutuses olnud vererõhu mõõtmise vahendiga vastavalt HT esmatasandi käsitluse Eesti ravijuhise soovitusetele.

Ravijärgimuse iseloomustamiseks kasutatakse MMAS-8 küsimustikku (*Morisky Medication Adherence Scale*), mille abil määratletakse ravijärgimust skaalal hea, keskmine või halb. Küsimustiku põhjal arvutatakse ravijärgimuse skoor. Kui skoor on 8 või rohkem, on ravijärgimus hea, 6–7 näitab keskmist ravijärgimust ning skoor alla 6 näitab halba ravijärgimust.

Algselt plaaniti uuringusse kaasata 300 patsienti (vt joonis 1). Paraku ei õnnestunud arstidel nii palju patsiente kaasta ning uuringuga liitus 238 patsienti ning 5. visiidi andmeid on 193 patsiendi kohta.



Joonis 1: Uuringu "Indimed – hüpertensioon" skeem [1, lk 119].

## 6 "Indimed – hüpertensioon" andmete analüüs

### 6.1 Kirjeldav statistika

Käesolevas peatükis iseloomustame tunnuseid, mida kasutame mudelite loomiseks: geneetiline ja mittegeneetiline risk, süstoolne ja diastoolne vererõhk ning ravijärgimus.

Andmestikus on 1. visiidi andmed 110 kontrollgrupi ja 128 sekkumisgrupi patsiendi kohta ning 5. visiidil osales kontrollgrupist 93 ning sekkumisgrupist 100 patsienti. Ülevaate patsientidest uuringuga liitumisel annab järgnev tabel.

Tabel 2: Patsientide näitajad 1. visiidil. Lühend "sd" tähistab standardhälvet ning "KMI" kehamassiindeksit.

Tunnus	Statistik	Kontrollgrupp	Sekkumisgrupp
Vanus	Keskmine (sd)	41.3 (12.4)	41.6 (11.9)
	Min	18	19
	Max	65	63
KMI	Keskmine (sd)	29.6 (4.6)	28.9 (4.7)
	Min	19.7	21.6
	Max	43.0	41.5
Diastoolne vererõhk	Keskmine (sd)	94.8 (8.7)	93.5 (6.3)
	Min	66	70
	Max	123.0	125.0
Süstoolne vererõhk	Keskmine (sd)	153.7 (12.7)	152.8 (11.2)
	Min	116.0	115.0
	Max	190.0	200.0
Regulaarne suitsetaja	Arv (%)	46 (41.8%)	47 (36.7%)

Kui vaadata üldiseid näitajaid tabelist 2, võib arvata, et randomiseerimine on õnnestunud ja patsiendid on päris sarnaselt gruppidesse jaotunud. Mõlemas grupis on keskmiselt umbes 40-aastased mehed, kelle kehamassiindeks on keskmiselt ligikaudu 30. Olgu veel öeldud, et kehamassiindeks on arvutatud kui  $KMI = \frac{kaal(kg)}{(pikkus(m))^2}$ . Ka patsientide vererõhud on uuringu alguses suhteliselt sarnased, diastoolne mõlemas grupis keskmiselt pea 95 mmHg ning süstoolne umbes 150 mmHg. Ka suitsetamistunnuse alusel on grupid päris sarnased: umbes 40% mõlemast grupist on

regulaarsed suitsetajad.

Iga patsiendi kohta on teada, kas tema geneetiline risk ajuinsuldi, kodade virvendusarütmia, südame isheemiatõve ja teist tüüpi diabeedi tekkeks on kõrge või mittekõrge. Nende põhjal defineerisime uue tunnuse geneetiline risk, mille väärtus on "kõrge", kui patsiendil on geneetiline risk vähemalt ühe eeltoodud haiguse suhtes kõrge, ning "mittekõrge" vastasel juhul.

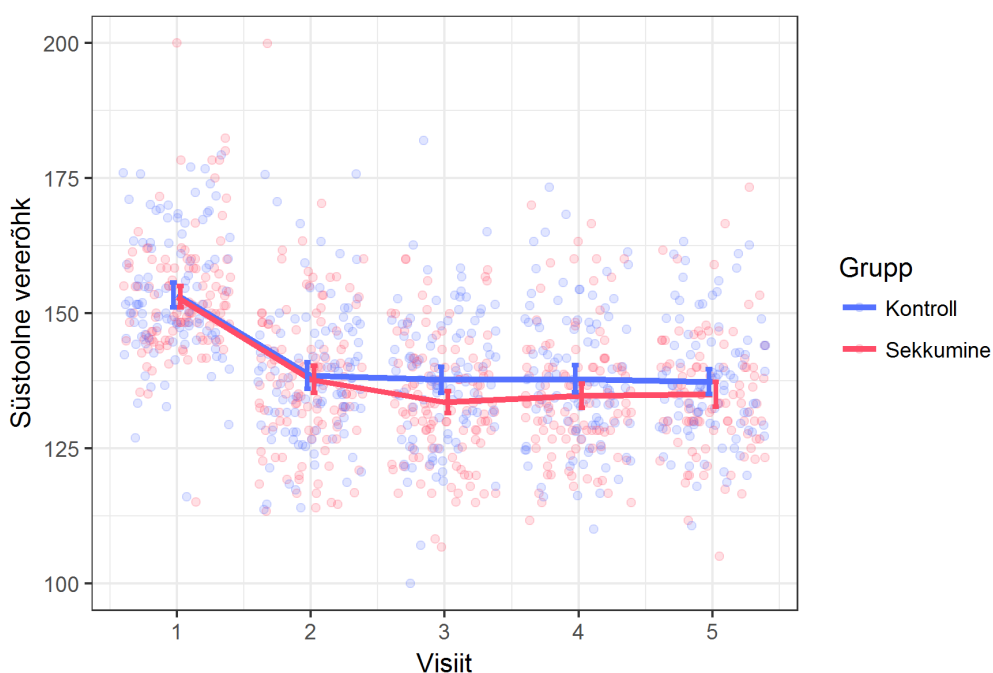
Lisaks on olemas ka tunnus mittegeneetiline risk, mis hindab üldist südameveresoonkonna haiguste riski. Tunnuse väärtuseks võib olla "kõrge", "mõõdukas" või "madal". Risk määrati vastavusega "Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil. Eesti ravijuhend" lehekülg 18 toodud juhiste [12]. Riski hindamisel kasutatakse järgmisi tegureid: arteriaalse vererõhu väärtus, pulsirõhu väärtus, vanus, suitsetamine, düslipideemia, paastu veresuhkur, glükoositaluvus, abdominaalne rasvumine, perekonnas varases eas alanud kardiovaskulaarhaigused ning organikahjustused. Et valimimaht ei ole antud uuringu puhul eriti suur, defineerisime mittegeneetilise riski sarnaselt geneetilise riskiga kaheks grupiks: kõrge ning mittekõrge, kus mittekõrge riskiga patsiendid on need, kellel on mittegeneetiline risk madal või mõõdukas. Geneetilisi ja mittegeneetilisi riske sekkumis- ja kontrollgrupis iseloomustab tabel 3.

Tabel 3: Patsientide jaotumine gruppides geneetilise ja mittegeneetilise riski taseme lõikes. "NA" tähistab puuduvaid väärtusi.

	Geneetiline risk \ Mitte-geneetiline risk	Kõrge	Mitte-kõrge	NA
Kontroll-grupp	Kõrge	30 (12.6%)	35 (14.7%)	1 (0.4%)
	Mittekõrge	11 (4.6%)	21 (8.8%)	4 (1.7%)
	NA	1 (0.4%)	7 (2.9%)	0 (0.0%)
Sekkumis-grupp	Kõrge	28 (11.8%)	59 (24.8%)	0 (0.0%)
	Mittekõrge	8 (3.4%)	29 (12.2%)	0 (0.0%)
	NA	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)

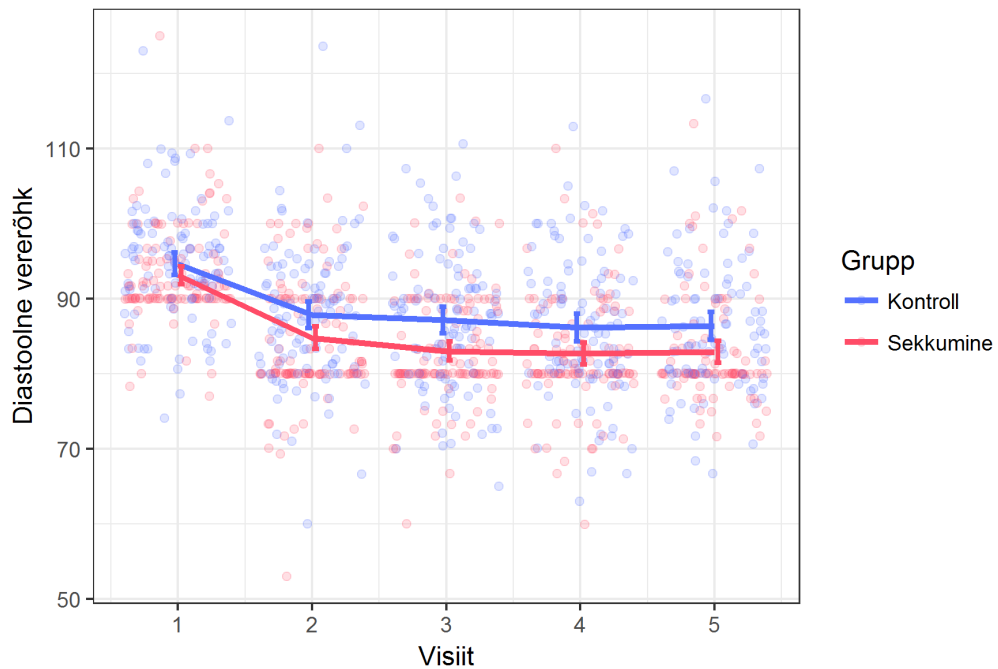
Seega on patsientidest neljandik sellised, kelle puhul on kõrge nii geneetiline kui ka mittegeneetiline risk. Patsiente, kellel oleks nii mittegeneetiline kui geneetiline risk mittekõrge, on umbes viiendik. Ilmneb veel, et vähemalt ühe riski kohta on teave puudu ligikaudu 7% patsientidest.

Uuritavateks tunnusteks on antud töös süstoolne ja diastoolne vererõhk ning ravi-järgimus. Vererõhu muutumist sekkumis- ja kontrollgrupis iseloomustavad joonised 2 ja 3.



Joonis 2: Süstoolse vererõhu muutumine grupiti. Joonisel on toodud sekkumis- ja kontrollgruppide keskmised (pidev joon) visiitide lõikes koos usaldusintervalliga. Üks punkt tähistab ühe patsiendi vererõhku vastaval visiidil.

Jooniselt 2 võib näha, et kõige suurem langus toimub 1. ja 2. visiidi vahel ning sealt edasi jääb vererõhk üpris samasse suurusjärku. 2. ja 3. visiidi juures näib sekkumisgrupil vererõhk pisut rohkem alanevat kui kontrollgrupis.



Joonis 3: Diastoolse vererõhu muutumine grupiti. Joonisel on toodud sekkumis- ja kontrollgruppide keskmised (pidev joon) visiitide lõikes koos usaldusintervalliga. Üks punkt tähistab ühe patsiendi vererõhku vastaval visiidil.

Jooniselt 3 võib näha, et sarnaselt süstoolsele vererõhule toimub ka diastoolse puhul kõige suurem langus 1. ja 2. visiidi vahel ning sealt edasi jääb diastoolne vererõhk pigem samale tasemele.

Viimane huvipakkuv tunnus on defineeritud kui binaarne tunnus: ravijärgimus on kas hea (1) või mitte (0). Ravijärgimust loetakse heaks, kui patsiendi ravijärgimuse skoor on MMAS-8 küsimustiku põhjal 8 või enam. MMAS-8 küsimustik koosneb kaheksast küsimusest, mis kõik püüavad välja selgitada, kui korralikult patsient ravi-  
meid on võtnud. Iga küsimuse vastused on vastavusse seatud punktidega ning skoor arvutatakse kui kõigi vastuste punktide summa. Patsientidele esitatavad küsimused ja neile vastavad skoorid on toodud järgnevas tabelis.

Tabel 4: Ravijärgimuse skoori arvutamine. Patsientidele esitatavad küsimused ja nende vastuste skoorid

Küsimus	Vastus: "Jah"		Vastus: "Ei"		
Kas unustate vahel võtta vererõhu tablette?	0		1		
Mõnikord jätavad patsiendid ravimid võtmata põhjustel, mis pole seotud unustamisega. Meenutades kahte eelmist nädalat, kas oli päevi, mil Te ei võtnud vererõhu ravimit?	0		1		
Kas olete kunagi iseseisvalt arstiga konsulteerimata vähendanud või lõpetanud vererõhu ravimite võtmist, kuna tundsite end ravimi võtmise järgselt halvasti?	0		1		
Kas unustate mõnikord reisimisel või kodust lahkudes vererõhu ravimeid kaasa võtta?	0		1		
Kas võtsite eile vererõhu ravimit?	1		0		
Kas jätate ravimi mõnikord võtmata, kui tunnete, et Teie vererõhk on normis?	0		1		
Vererõhu ravimite võtmine igapäevaselt on mõnede patsientide jaoks tülikas. Kas olete kunagi tundnud, et vererõhu ravi režiimist kinni pidamine on olnud tülikas?	0		1		
Kui sageli on Teil olnud raske meeles pidada kõikide vererõhu ravimite võtmist?	"Mitte kunagi/harva"	"Aeg-ajalt"	"Mõnikord"	"Tavaliselt"	"Kogu aeg"
	0	1	2	3	4

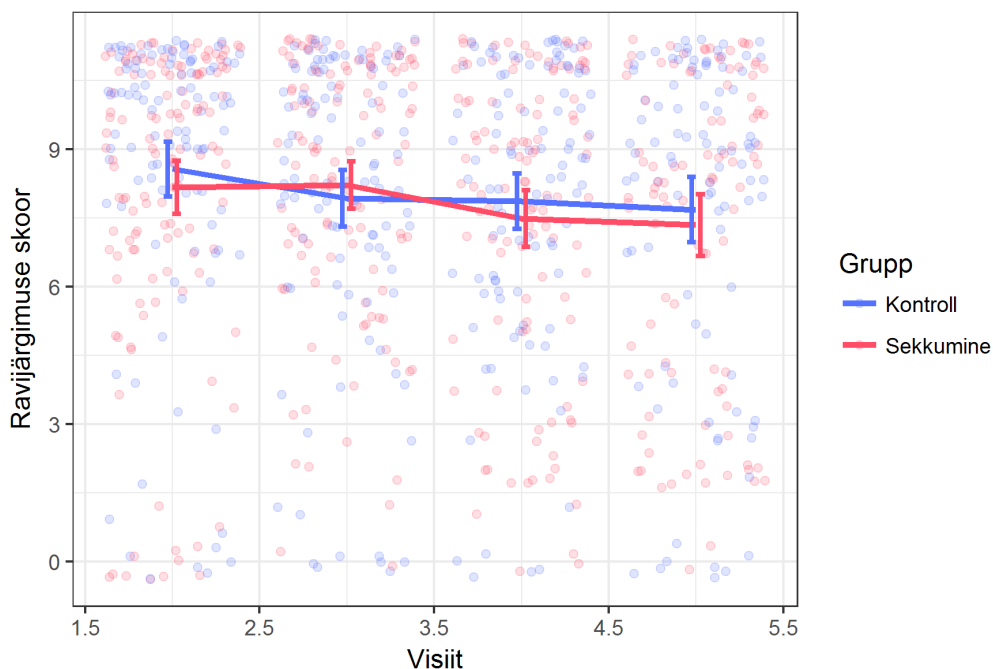
Tabelist 4 võime näha, et esimesed seitse küsimust annavad kas 0 või 1 punkti ning viimane 0–4 punkti. Seega võib patsiendi maksimaalne ravijärgimuse skoor olla 11 ning minimaalne 0.

Kui patsiendi ravijärgimuse skoor on alla 6, öeldakse, et tema ravijärgimus on halb. Skoor vahemikus 6–7 näitab keskmist ning skoor 8 ja enam näitab head ravijärgimust. Seetõttu iseloomustabki järgmine tabel inimeste jaotumist ravijärgimuse skoori järgi just selliselt.

Tabel 5: Ravijärgimuse skoori muutumine gruppides

Grupp	Skoor	2. visiit	3.visiit	4. visiit	5.visiit
Kontroll	0–5	16 (14.5%)	18 (16.4%)	21 (19.1%)	23 (20.9%)
	6–7	9 (8.2%)	18 (16.4%)	18 (16.4%)	6 (5.5%)
	8–11	83 (75.5%)	69 (62.7%)	62 (56.3%)	64 (58.2%)
	NA	2 (1.8%)	5 (4.5%)	9 (8.2%)	17 (15.5%)
Sekkumine	0–5	21 (16.4%)	21 (16.4%)	30 (23.4%)	31 (24.2%)
	6–7	22 (17.2%)	22 (17.2%)	14 (10.9%)	7 (5.5%)
	8–11	84 (65.6 %)	74 (57.8%)	67 (52.3%)	62 (48.4%)
	NA	1 (0.8%)	11 (8.6%)	17 (13.3%)	28 (21.9%)

Tabelist 5 on näha, et ravijärgimuse skoor väheneb ajas – järjest väiksemal osal patsientidest on ravijärgimuse skoor hea (st üle 8). Teisisõnu, patsiendid hakkavad aja möödudes ravimeid järjest kehvemini võtma. Ravijärgimuse skoori muutumist iseloomustab ka joonis 4.



Joonis 4: Ravijärgimuse skoori muutumine grupiti. Joonisel on toodud sekkumise- ja kontrollgruppide keskmised (pidev joon) visiitide lõikes koos usaldusintervalliga. Punktidena on toodud ravijärgimuse skoor patsientide lõikes.

Ka jooniselt 4 on näha, et ajas ravijärgimuse skoor veidi langeb ehk inimesed kipuvad aja möödudes ravimeid kehvemini võtma. Huvitav on, et sekkumisgrupis



tundub ravijärgimus 2. ja 3. visiidi vahel küll paranevat, ent siis halveneb jälle ning jääb pigem isegi kontrollgrupist kehvemaks. Võiks aga arvata, et see erinevus statistiliselt oluline ei ole.

## 6.2 Segamudelid

Järgnevas peatükis kirjeldatakse "Indimed – hüpertensioon" andmete lineaarsete ning logistiliste segamudelite sobitamist. Neist esimesi kasutatakse süstoolse vererõhu kirjeldamiseks ning teisi ravijärgimuse kirjeldamiseks.

### 6.2.1 Lineaarsed segamudelid vererõhu muutumistele

Esmalt vaatlesime, kas sekkumis- ja kontrollgrupp on võrreldavad, st kas vererõhk esimesel visiidil on ühesugune. T-testist selgus, et sekkumis- ja kontrollgruppi esimesel visiidil tõesti süstoolse ega diastoolse vererõhu puhul eristada ei saa ( $p$ -väärtused vastavalt 0.4138 ja 0.05628).

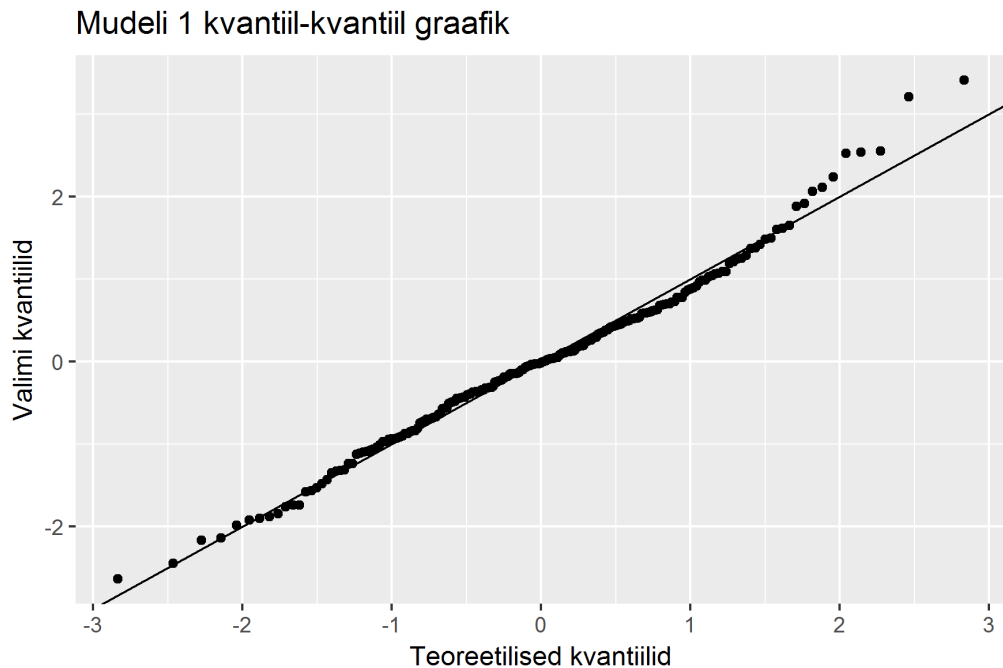
Süstoolsele vererõhule sobitasime esimese mudeli selliselt, et uuritavaks tunnuseks oli süstoolne vererõhk 3. visiidil ning argumenttunnusteks süstoolne vererõhk 2. visiidil, grupp, geneetiline risk, mittegeneetiline risk ning geneetilise ja mittegeneetilise riski koosmõju. Argumenttunnused said valitud uuringu protokoll järgides (vt lisa 9, lk 68). Uuritavaks tunnuseks on valitud just 3. visiidi andmed, sest sekkumine toimus 2. visiidil ning neid kaht visiiti võrreldes peaks sekkumise mõju hästi näha olema. Lisaks arvestasime klaster-randomiseerimist selliselt, et lisasime mudelisse juhusliku efektina arsti tunnuse. Tulemused on toodud tabelis 6.

Tabel 6: Lineaarse segamudeli (mudeli 1) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on süstoolne vererõhk 3. visiidil.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	69.02 (54.53; 83.50)	<0.0001
Süstoolne vererõhk 2. visiidil	0.49 (0.38; 0.60)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-3.27 (-7.40; 0.85)	0.1150
I(NGR=kõrge)	0.76 (-2.83; 4.35)	0.6755
I(GR=kõrge)	-1.00 (-5.40; 3.40)	0.6535
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	0.16 (-5.77; 6.09)	0.9585

Näeme, et ükski tunnus peale süstoolse vererõhu 2. visiidil statistiliselt oluline ei ole. Tabel 6 indikeerib siiski, et 2. ja 3. visiidi vahel võiks sekkumisel mingi mõju olla ning et sekkumisgrupis langeb vererõhk keskmiselt 3.27 mmHg enam kui kontrollgrupis. Antud juhul jääb küll 0 usaldusintervalli, ent seosel näib olevat kindel suund. Seda kinnitab ka joonis 2.

Mudeli eeldusi on kontrollitud visuaalselt kvantiil-kvantiil graafikut ( $QQ$ -plot) vaadates.



Joonis 5: Mudeli 1 vigade kvantiil-kvantiil graafik

Jooniselt 5 on näha, et mudeli vead eri erine märgatavalt normaaljaotusest.

Et koosmõju on mudelis statistiliselt mitteoluline, jätame see mudelist välja ning vaatame vaid peamõjudega mudelit.

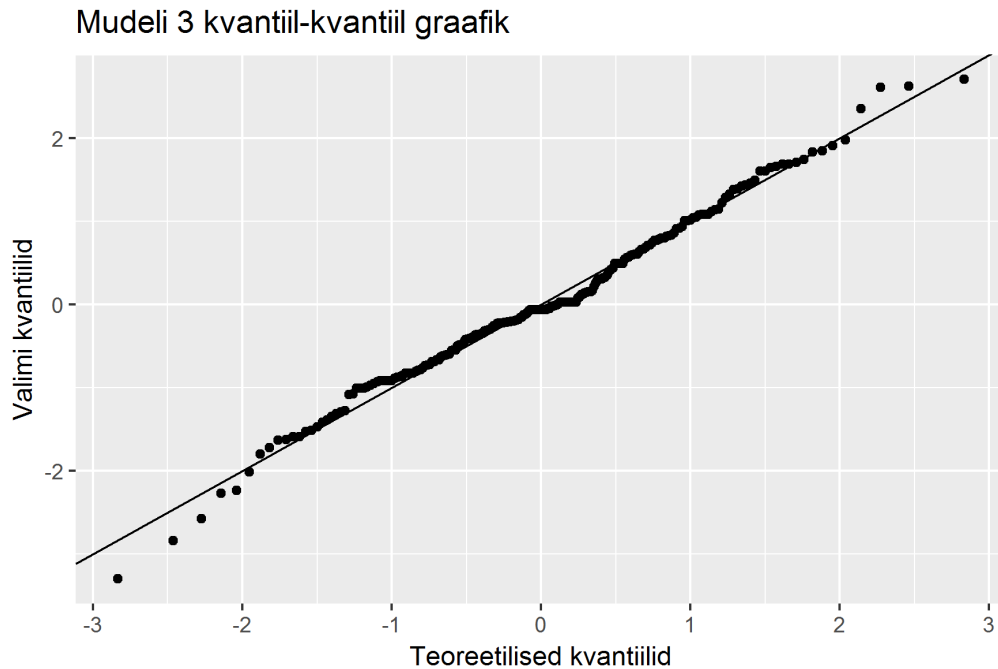
Koosmõju välja jätmine parameetrite olulisust mudelis ei muuda. Muus osas on tulemused sarnased eelnevale. Peamõjudega mudeli kordajaid koos usaldusintervalli,  $p$ -väärtusega ning eelduste kontrolliks tehtud kvantiil-kvantiil graafiku võib leida lisast 1.

Järgmiseks sobitame analoogse mudeli ka diastoolsele vererõhule 3. visiidil, võttes arvesse arsti (klastri) mõju juhusliku efektina.

Tabel 7: Lineaarse segamudeli (mudeli 3) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on diastoolne vererõhk 3. visiidil.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	41.83 (32.63; 51.06)	<0.0001
Diastoolne vererõhk 2. visiidil	0.51 (0.41; 0.62)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-2.18 (-5.87; 1.50)	0.2354
I(NGR=kõrge)	0.93 (-1.46; 3.31)	0.4437
I(GR=kõrge)	-0.54 (-3.40; 2.32)	0.7097
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	-0.40 (-4.28; 3.48)	0.8406

Selgub, et ükski tunnus peale diastoolse vererõhu 2. visiidil mudelis statistiliselt oluline ei ole. Siit on näha ootuspärane seos, et mida kõrgem on patsiendi diastoolne vererõhk 2. visiidil, seda kõrgemaks jääb ta ka 3. visiidil. Mudeli eelduste kontrolliks tegime taaskord kvantiil-kvantiil graafiku.



Joonis 6: Mudeli 3 vigade kvantiil-kvantiil graafik

Näeme jooniselt 6, et meil ei ole alust arvata, et vead ei oleks normaaljaotusega.

Et ka siin pole koosmõju oluline, jätsime selle mudelist välja, kuid tulemused oluliselt ei muutunud. Ilma koosmõjuta mudeli parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtustega on leitavad lisast 2.

Et näha sekkumise pikaajalisemat mõju ning kasutada võimalikult suurt osa kättesaadavast infost, tuleks vaadelda kõiki viit visiiti. Järgnevalt hindame kordusmõõtmiste mudeli kõigile viiele visiidile ning tulemused on toodud allolevas tabelis 8. Funktsioontunnuseks on süstoolne vererõhk ning argumenttunnusteks vererõhk 1. visiidil, visiit, grupp, mittegeneetiline ja geneetiline risk ning viimase kahe koosmõju. Sekkumise mõju hinnatakse ainult üle nende visiitide, kus sekkumisel mõju saab olla, st sekkumisgrupil alates 3. visiidist ning kontrollgrupil 5. visiidil. Vererõhu väärtus 1. visiidil on fikseeritud mõjuna mudelisse pandud seetõttu, et arvesse võtta seda, et kui patsiendil on vererõhk alguses kõrgem, siis see ilmselt saab ka langeda rohkem kui sel patsiendil, kelle vererõhk uuringu alguses on madalam. Klaster-randomiseerimist ja kordusmõõtmisi arvestasime juhusliku hierarhilise arsti ja patsiendi efektiga.

Tabel 8: Lineaarse segamudeli (mudeli 5) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on süstoolne vererõhk 2.–5. visiidini.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	104.11 (87.97; 120.25)	<0.0001
Süstoolne vererõhk 1. visiidil	0.24 (0.13; 0.35)	0.0001
3. visiit	-3.58 (-5.47; -1.71)	0.0002
4. visiit	-3.32 (-5.37; -1.28)	0.0015
5. visiit	-4.54 (-7.43; -1.65)	0.0021
I(grupp=sekkumine)	-3.28 (-6.02; -0.55)	0.0186
I(NGR=kõrge)	3.39 (0.56; 6.22)	0.0188
I(GR=kõrge)	-0.41 (-3.24; 2.41)	0.7721
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	-3.19 (-6.58; 0.20)	0.0644

Seega võib tulemustest näha, et joonise 2 tulemused kajastuvad ka siin: ravi al-guses langeb vererõhk rohkem ning edasi pigem stabiliseerub ja enam nii palju ei lange. Tabelist võib aga näha, et oluline on sekkumise mõju. See tähendab, et kui patsiendile anda tagasisidet, langeb tema vererõhk keskmiselt 3.32 mmHg enam kui tagasisidet mittesaanud patsiendil. Lisaks on mudelis oluline mittegeneetilise riski mõju. Mudelis on suhteliselt piiripealne ka kahe riski koosmõju. Statistiliselt oluline mittegeneetilise riski mõju interpreteerimine on koosmõju tõttu veidi keeruline.

Mudeli eeldusi on kontrollitud kvantiil-kvantiil graafikut vaadates ning joonist 9 vaadates ei täheldanud me kõrvalekaldeid eeldustest. Joonis on toodud lisas 3.

Järgmiseks jätame ka siin välja statistiliselt mitteolulise koosmõju ja vaatleme vaid peamõjusid. Tulemused on toodud järgnevas tabelis.

Tabel 9: Lineaarse segamudeli (mudeli 6) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on süstoolne vererõhk 2.–5. visiidini.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	103.98 (87.89; 120.07)	<0.0001
Süstoolne vererõhk 1. visiidil	0.24 (0.13; 0.35)	<0.0001
3. visiit	-3.66 (-5.54; -1.79)	0.0001
4. visiit	-3.39 (-5.43; -1.35)	0.0011
5. visiit	-4.49 (-7.38; -1.60)	0.0024
I(grupp=sekkumine)	-3.27 (-6.01; -0.54)	0.0188
I(NGR=kõrge)	2.23 (-0.29; 4.74)	0.0815
I(GR=kõrge)	-1.62 (-4.15; 0.91)	0.2078

Seega tabelist 9 võib näha huvitavat muutust. Koosmõju eemaldamisel ei näi mittekõrgel mittegeneetilisel riskil enam olulist mõju olevat. Eelmises mudelis ei saa mittegeneetilise riski peamõju interpreteerida päris samamoodi nagu mudeli 6 korral. Seetõttu võrdlesime mudeleid, kasutades tõepärasuhte testi. Selleks tuli mudelite parameetrid hinnata uuesti suurima tõepära meetodit kasutades ning selgus, et eelistada tuleks lihtsamat mudelit ehk mudelit 6 ( $p$ -väärtus 0.0674). Seega ei suuda me antud mudeli puhul mittegeneetilise riski mõju süstoolsele vererõhule tuvastada, ent geneetilise tagasiside andmine on mudelis endiselt oluline. Selgub, et sekkumisgrupis langeb süstoolne vererõhk keskmiselt 3.32 mmHg enam kui kontrollgrupis ning see vahe on statistiliselt oluline.

Ka selle mudeli eelduseid on kontrollitud visuaalselt ning mudeli kvantiil-kvantiil graafiku 10 põhjal ei ole alust arvata, et mudeli vead ei oleks normaaljaotusega. Graafik on toodud lisas 4.

Edasi vaatame pikaajalist mõju ka diastoolsele vererõhule. Analoogselt kohaldasime mudelit ka siin klaster-randomiseerimisele ning kordusmõõtmistele, kasutades juhuslikke efekte. Tulemused on toodud järgmises tabelis.

Tabel 10: Lineaarse segamudeli (mudeli 7) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on diastoolne vererõhk 2.–5. visiidini.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	48.47 (37.97; 58.98)	<0.0001
Diastoolne vererõhk 1. visiidil	0.40 (0.29; 0.52)	<0.0001
3. visiit	-0.69 (-1.97; 0.60)	0.2924
4. visiit	-1.36 (-2.65; 0.13)	0.0753
5. visiit	-0.47 (-2.37; 1.42)	0.6246
I(grupp=sekkumine)	-0.88 (-2.73; 0.96)	0.3446
I(NGR=kõrge)	1.02 (-0.79; 2.83)	0.2657
I(GR=kõrge)	-0.69 (-2.46; 1.08)	0.4456
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	0.55 (-1.58; 2.68)	0.6096

Siit võib näha, et ükski tunnus peale diastoolse vererõhu 1. visiidil statistiliselt oluline ei ole. Lisaks tuleb siit välja ka seos, mida nägime joonisel 3, et kõige rohkem muutub vererõhk 1. ja 2. visiidi vahel ning hiljem jääb suhteliselt samale tasemele.

Mudeli vigade jaotuse kontrollimiseks tehtud kvantiil-kvantiil graafik on toodud lisas 5. Ka siin ei olnud märgatavaid kõrvalekaldeid normaaljaotusest näha.

Et koosmõju ei ole mudelis statistiliselt oluline, jätsime selle mudelist välja ning sobitasime mudeli uuesti. See aga ühegi peamõju olulisust ei muutnud. Vaid peamõjudega mudel koos mudeli eelduste kontrolliks tehtud kvantiil-kvantiil graafikuga on toodud lisas 6.

### 6.2.2 Logistilised segamudelid ravijärgimuse muutumistele

Järgnevas alapeatükis vaatleme ravijärgimust. Ka siin uurisime alustuseks, ega sekkumise ja kontrollgrupi ravijärgimuse skoor ei erine juba 2. visiidil, mil seda esmakordselt mõõdeti. Selgus, et meil tõesti pole alust väita, et nad erinevad oleksid, sest  $p$ -väärtus on  $t$ -testi põhjal 0.4111.

Et ravijärgimuse skoor saab varieeruda 0-st 11-ni, on sellist jaotust keeruline modelleerida. Protokollist tulenevalt loetakse aga ravijärgimus heaks, kui skoor on 8 või enam, mistõttu defineerisime uue binaarse tunnuse, mis võtab väärtuse 1, kui patsiendi ravijärgimus on hea, ning 0 vastasel juhul. Kuna ravijärgimusest saab rääkida

alates 2. visiidist, on patsientide ravijärgimused teada 2.–5. visiidini.

Esimeses mudelis on funktsioontunnuseks ravijärgimuse binaarne tunnus 3. visiidil ning argumenttunnusteks ravijärgimuse skoor 2. visiidil, grupp, mittegeneetiline ja geneetiline risk ning viimase kahe koosmõju. Saadud mudeli parameetrid on toodud tabelis 11.

Tabel 11: Logistilise segamudeli (mudeli 9) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on binaarne tunnus: kas ravijärgimus on 3. visiidil hea või mitte.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	-1.797 (-3.075; -0.630)	0.0034
Ravijärgimuse skoor 2. visiidil	0.272 (0.159; 0.401)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-0.397 (-1.449; 0.742)	0.4645
I(NGR=kõrge)	0.022 (-0.823; 0.894)	0.9599
I(GR=kõrge)	0.709 (-0.292; 1.737)	0.1675
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	0.527 (-0.955; 2.068)	0.4897

Tulemustest näeme, et oluline on ravijärgimuse skoor 2. visiidil ning et seos on üsnäoootuspärane: mida kõrgem on ravijärgimuse skoor 2. visiidil, seda suurem šanss on patsiendil heaks ravijärgimuseks ka 3. visiidil. Täpsemalt öeldes on patsiendil, kelle ravijärgimuse skoor on 2. visiidil ühe palli võrra kõrgem, 31.3% parem šanss heaks ravijärgimuseks. Jätsime mudelist välja ka mitteolulise koosmõju, ent tulemused jäid üldjoontes samaks. Vaid peamõjudega mudel on toodud lisas 7.

Edasi sobitasime ravijärgimusele ka teise mudeli, nagu ka süstoolse ja diastoolse vererõhu puhul. Ka siin arvestasime nüüd kõiki olemasolevaid visiite, seega antud juhul andmeid 2.–5. visiidini. Uuritavaks tunnuseks saab binaarne tunnus ravijärgimuse headuse kohta. Argumenttunnusteks on taaskord visiit, grupp, geneetiline ja mittegeneetiline risk ning viimase kahe koosmõju. Tulemused on toodud tabelis 12.



Tabel 12: Logistilise segamudeli (mudeli 11) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on binaarne tunnus: kas ravijärgimus on visiitidel 2.–5. hea või mitte.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	1.179 (0.777; 1.582)	<0.0001
3. visiit	-0.857 (-1.312; -0.401)	0.0002
4. visiit	-1.104 (-1.567; -0.642)	<0.0001
5. visiit	-1.054 (-1.691; -0.416)	0.0012
I(grupp=sekkumine)	0.401 (-0.224; 1.025)	0.2074
I(NGR=kõrge)	0.787 (0.146; 1.431)	0.0162
I(GR=kõrge)	-0.004 (-0.668; 0.661)	0.9913
I(NGR=kõrge, GR=kõrge)	-0.231 (-1.030; 0.568)	0.5699

Mudelis oli oluline visiitide mõju, kust selgub, et aja möödudes ravijärgimus langeb. Lisaks näeme veel, et kõrge mittegeneetilise riskiga patsientidel on ravijärgimus parem kui madala mittegeneetilise riskiga patsientidel.

Et ka siin ei ole koosmõju oluline, jätsime selle mudelist välja. Ainult peamõjudega mudeli võib leida lisast 7. Sealt võib ka näha, et mittegeneetilise riski efekti suurus ilma koosmõjuta on 0.72. See tähendab, et kõrge mittegeneetilise riskiga patsiendi šanss heaks ravijärgimuseks on keskmiselt 2.1 korda kõrgem kui mittekõrge mittegeneetilise riskiga patsiendil.

## 7 Kokkuvõte

Käesoleva magistritöö peamine eesmärk oli uurida, kas personaalne tagasiside geneetiliste riskide kohta parandab hüpertensiooni põdevate patsientide ravijärgimust ning ravi tulemuslikkust. Andmed pärinevad uuringust "Indimed – hüpertensioon". Et aga tegu oli klaster-randomiseeritud uuringuga, kus huvipakkuvaid tunnuseid (vererõhk ja ravijärgimus) on mõõdetud kordusmõõtmistena, osutus vajalikuks leida meetoodika (ja selle rakendamiseks sobiv tarkvara), mis sobib sellisele andmestruktuurile. Leidsime, et selleks on sobivaim kasutada lineaarseid ja logistilisi segamudeleid, mis võtavad arvesse klatri (arsti) juhuslikku mõju ja lubavad määrata kordusmõõtmiste korrelatsioonistruktuuri.

Eraldi uurisime ravi tulemuslikkust ning ravijärgimust. Ravi tulemuslikkust näitab süstoolse ja diastoolse vererõhu muutumine ning ravijärgimust kirjeldab MMAS-8 skoor. MMAS-8 skoori põhjal defineerisime binaarse tunnuse: ravijärgimus on kas hea või mitte ning sobitasime mudeli binaarsele tunnusele, kasutades logistilisi segamudeleid. Süstoolse ja diastoolse vererõhu modelleerimiseks kasutasime lineaarseid segamudeleid.

Töö esimeses osas on antud ülevaade klaster-randomiseeritud uuringutest ning nende analüüsimiseks kasutatavatest segamudelitest. Lisaks on kirjeldatud rakendustarkvara R ning SAS võimalusi klaster-randomiseeritud kordusmõõtmistega andmete analüüsimiseks. Töö teises osas analüüsisime uuringu "Indimed – hüpertensioon" andmeid.

Selgus, et süstoolse vererõhu puhul omab geneetilise tagasiside andmine mõju ning tagasiside saanutel langeb vererõhk rohkem kui tagasisidet mittesaanutel. Täpsemalt selgus, et tagasisidet saanud patsientidel langeb süstoolne vererõhk keskmiselt 3.32 mmHg enam kui tagasisidet mittesaanutel.

Diastoolset vererõhku uurides me sarnaseid tulemusi ei saanud. Ei tagasiside saamine ega tagasiside sisu ei olnud mudelites statistiliselt olulised.

Ravijärgimust uurides selgus, et kui vaadelda 2. ning 3. visiidi ravijärgimust, siis ükski tunnus mudelis oluline ei olnud. Pikemas perspektiivis ehk 2.–5. visiidi ravijärgimust vaadeldes selgus, et kõrge mittegeneetilise riskiga patsiendid võtavad ravimit paremini kui madala mittegeneetilise riskiga patsiendid. Täpsemalt nägime, et kõrge mittegeneetilise riskiga patsiendi šanss heaks ravijärgimuseks on 2.1 korda kõrgem kui mittekõrge mittegeneetilise riskiga patsiendil.

## Viited

- [1] Ü. H. Meren, K. Fischer, M. Tammaru, D. Volmer, A. Hedman, H. Alavere, L. Leitsalu, K. Läll, M. Alver, A. Metspalu. "*Personaalse geneetilise riskiteabe mõju hüpertensiooniravi järgimusele ja tulemuslikkusele Eesti patsientidel: juhuslikustatud uuringu metoodika ülevaade*", Eesti Arst, 94: 1118 - 1144 (2015).
- [2] J. Christie, P. O'Halloran, M. Stevenson. "*Planning a cluster randomized controlled trial Methodological issues*", Nursing Research, 58: 128-134 (2009).
- [3] A. W. Murphy, A. Esterman, L. S. Pilotto. "*Clusterrandomized controlled trials in primary care: An introduction*", European Journal of General Practice, 12(2): 70-73 (2006).
- [4] M. Mändul. "*Geneetilise tagasiside mõju ravitulemusele*", Bakalaureusetöö, Tartu Ülikooli matemaatika ja statistika instituut (2016).
- [5] F. N. Gumedze, T.T. Dunne. "*Parameter estimation and inference in the linear mixed model*", Linear Algebra and its Applications, 435(8): 1920-1944 (2011).
- [6] M. Möls, "*Linear mixed models with equivalent predictors*", doktoritöö, Tartu Ülikooli matemaatilise statistika instituut (2004).
- [7] M. Möls, "*Dispersioonanalüüsi segamudelid*", loengukonspekt, Tartu Ülikooli matemaatika ja statistika instituut (2017)
- [8] P. J. Diggle, P. Heagerty, K-Y. Liang, S. L. Zeger. "*Analysis of Longitudinal Data*", Oxford Statistical Science Series, 25: 180 (2002).
- [9] A. R. Gilmour, R. Thompson, B. R. Cullis. "*Average Information REML: An Efficient Algorithm for Variance Parameter Estimation in Linear Mixed Models*", Biometrics, 51: 1440-1450 (1995).
- [10] M. Capanu, M. Gönen, C. B. Begg. "*An assessment of estimation methods for generalized linear mixed models with binary outcomes*", Statistics in medicine, 32(26): 4550–4566 (2013).

- [11] SAS Institute Inc. *"Pseudo-likelihood Estimation Based on Linearization"*, SAS/STAT(R) 9.2 User's Guide, Second Edition. [https://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug\\_glimmix\\_a0000001425.htm](https://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#statug_glimmix_a0000001425.htm) (4.12.2017)
- [12] Eesti Haigekassa. *"Täiskasvanute kõrgvererõhktove käsitus esmatasandil"*, RJ, I/1.1: 18-19 (2012).

## 8 Lisad

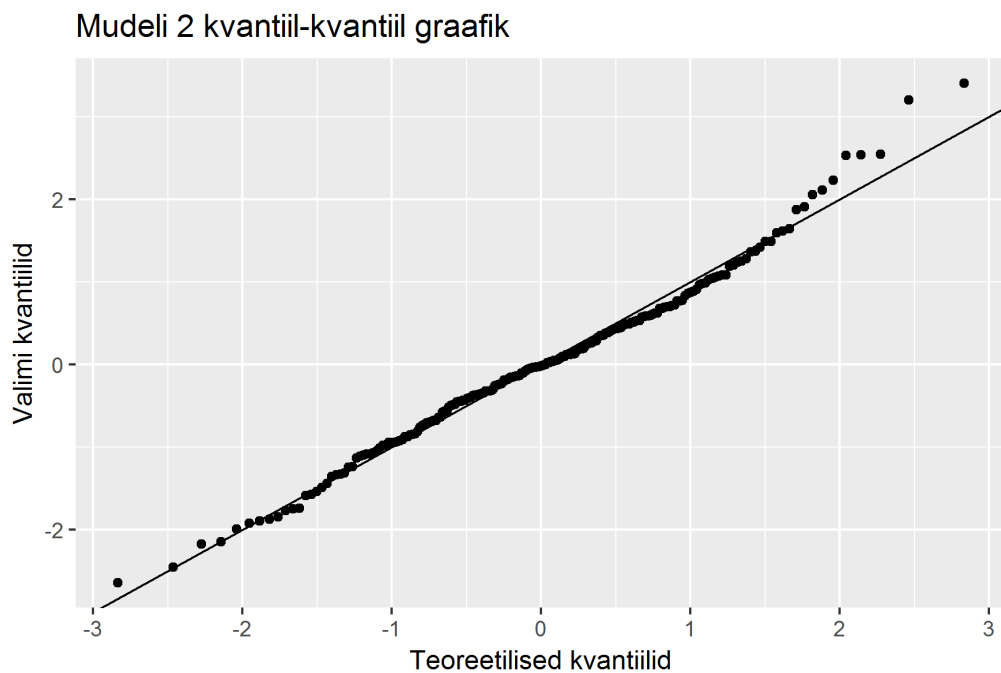
### 8.1 Lisa 1. Peamõjudega mudel süstoolsele vererõhule 3. visiidil

Tabelis 13 on toodud 3. visiidi süstoolsele vererõhule sobitatud peamõjudega mudeli parameetrid, nende usaldusintervallid ning  $p$ -väärtused.

Tabel 13: Lineaarse segamudeli (mudeli 2) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on süstoolne vererõhk 3. visiidil.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	69.01 (54.57; 83.45)	<0.0001
Süstoolne vererõhk 2. visiidil	0.49 (0.38; 0.60)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-3.26 (-7.35; 0.83)	0.1135
I(NGR=kõrge)	0.82 (-2.06; 3.69)	0.5748
I(GR=kõrge)	-0.96 (-5.02; 3.11)	0.6423

Mudeli eeldustest kõrvalekallet ei ole näha ka järgnevat joonist vaadates.



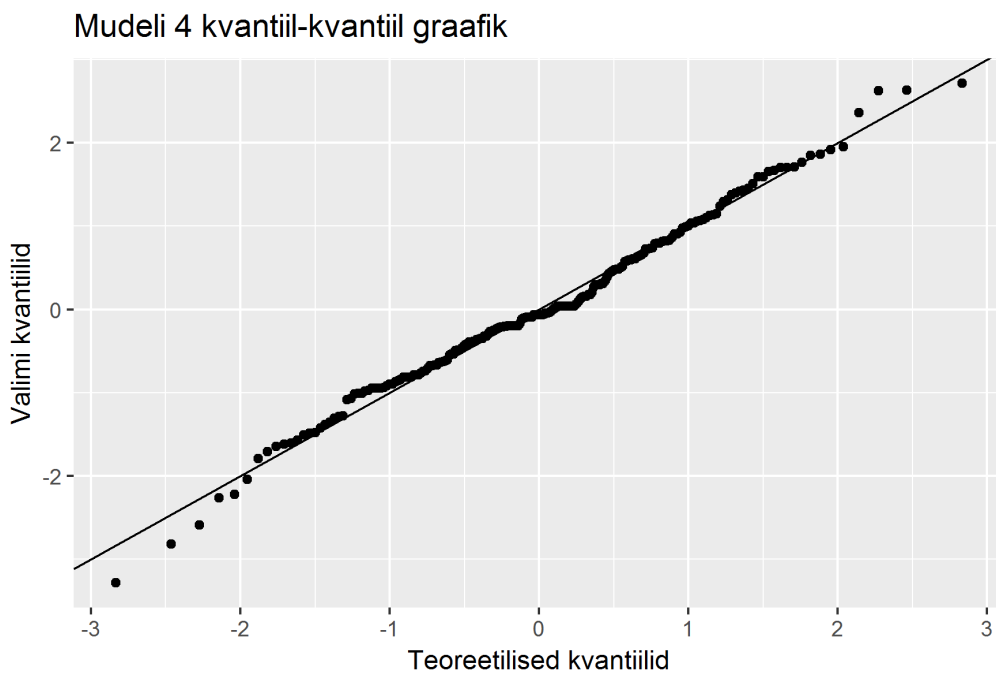
Joonis 7: Mudeli 2 vigade kvantiil-kvantiil graafik

## 8.2 Lisa 2. Peamõjudega mudel diastoolsele vererõhule 3. visiidil

Tabel 14: Lineaarse segamudeli (mudeli 4) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on diastoolne vererõhk 3. visiidil.

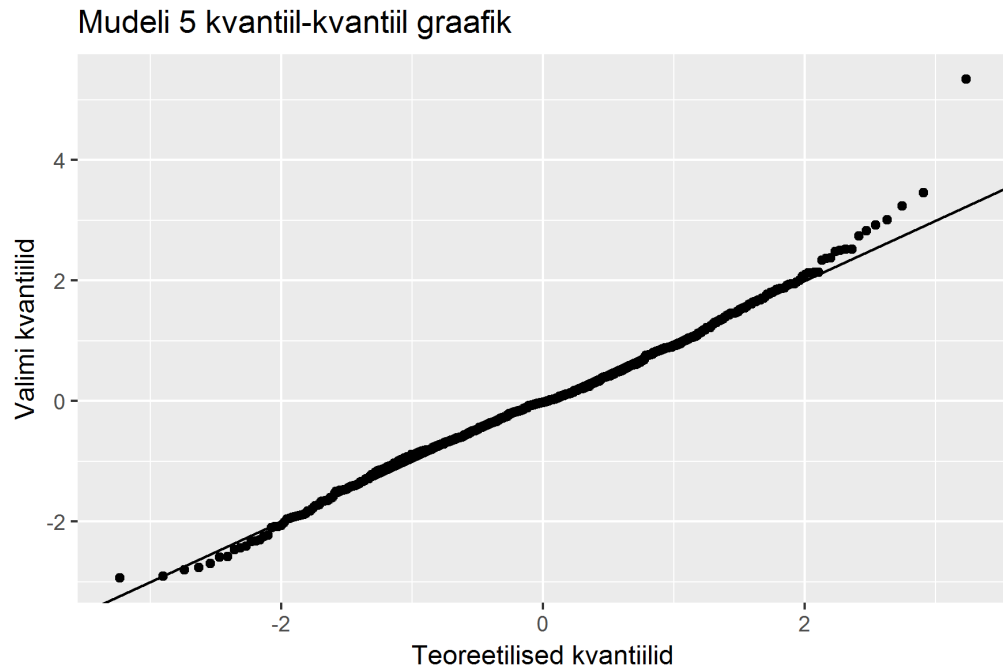
Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	41.92(32.77; 51.07)	<0.0001
Diastoolne vererõhk 2. visiidil	0.51 (0.41; 0.62)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-2.21 (-5.87; 1.45)	0.2269
I(NGR=kõrge)	0.78 (-1.12; 2.68)	0.4184
I(GR=kõrge)	-0.64 (-3.31; 2.02)	0.6337

Eelduste kontrolliks tehtud kvantiil-kvantiil graafikut vaadates näib ka siin kõik korrektne olevat.



Joonis 8: Mudeli 4 vigade kvantiil-kvantiil graafik

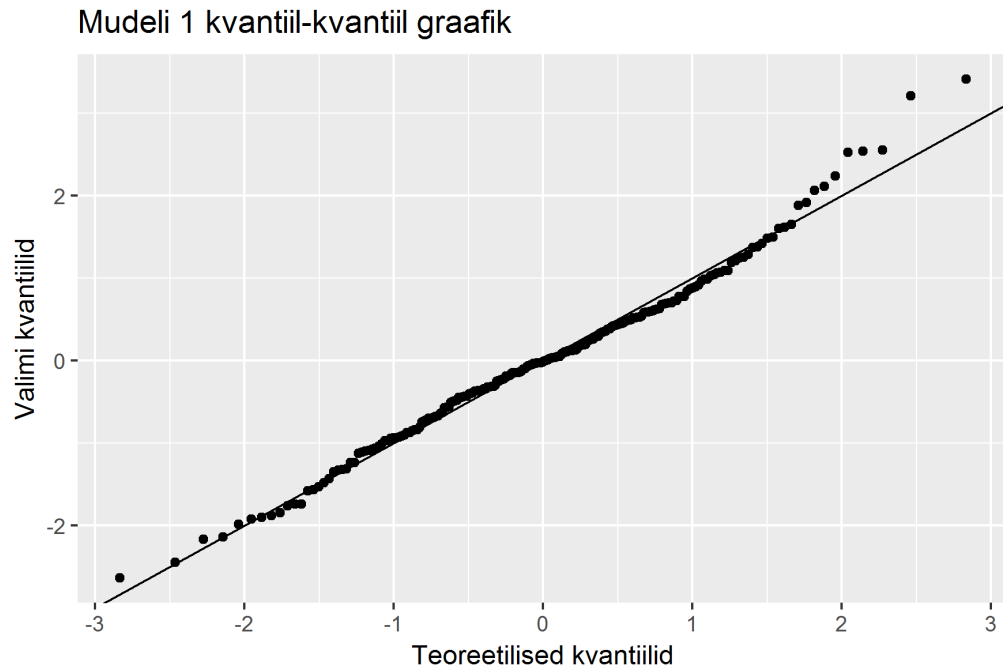
### 8.3 Lisa 3. Mudeli 5 vigade kvantiil-kvantiil graafik



Joonis 9: Mudeli 5 vigade kvantiil-kvantiil graafik

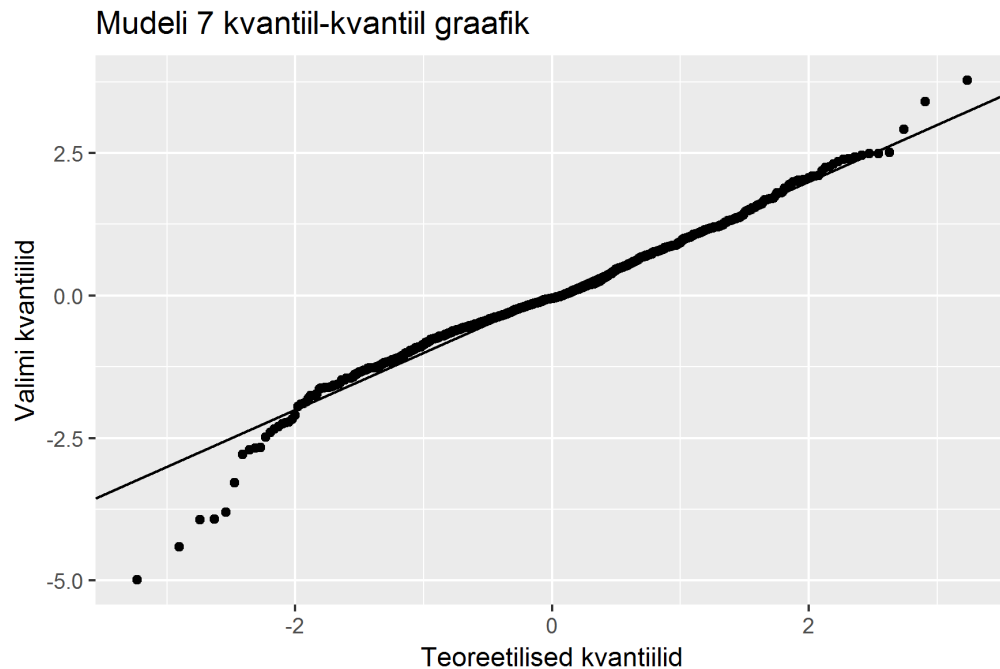


## 8.4 Lisa 4. Mudeli 6 vigade kvantiil-kvantiil graafik



Joonis 10: Mudeli 6 vigade kvantiil-kvantiil graafik

## 8.5 Lisa 5. Mudeli 7 vigade kvantiil-kvantiil graafik



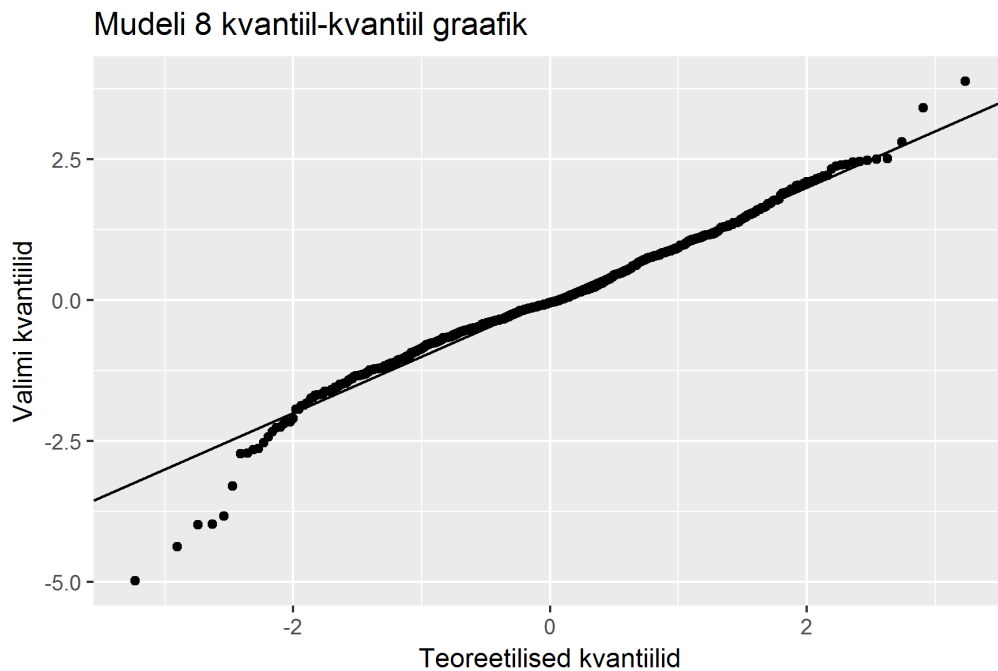
Joonis 11: Mudeli 7 vigade kvantiil-kvantiil graafik

## 8.6 Lisa 6. Peamõjudega mudel diastoolsele vererõhule 2.–5. visiidil

Tabel 15: Lineaarse segamudeli (mudeli 8) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on diastoolne vererõhk 2.–5. visiidil.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	48.43 (37.93; 58.92)	<0.0001
diastoolne vererõhk 1. visiidil	0.40 (0.28; 0.52)	<0.0001
3. visiit	-0.70 (-1.98; 0.59)	0.2844
4. visiit	-1.27 (-2.66; 0.13)	0.0735
5. visiit	-0.47 (-2.37; 1.42)	0.6230
I(grupp=sekkumine)	-0.87(-2.71; 0.97)	0.3529
I(NGR=kõrge)	1.22 (-0.42; 2.85)	0.1436
I(GR=kõrge)	-0.50 (-2.12; 1.12)	0.5409

Lisaks toome ka mudeli vigade kvantiil-kvantiil graafiku, kust võib näha, et vead võiksid normaaljaotusega olla küll.



Joonis 12: Mudeli 8 vigade kvantiil-kvantiil graafik

## 8.7 Lisa 7. Peamõjudega mudel ravijärgimusele 3. visiidil

Tabel 16: Logistilise segamudeli (mudeli 10) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on binaarne tunnus: kas ravijärgimus on 3. visiidil hea või mitte.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	-1.871 (-3.136; -0.716)	0.0021
Ravijärgimuse skoor 2. visiidil	0.275 (0.161; 0.403)	<0.0001
I(grupp=sekkumine)	-0.371 (-1.435; 0.772)	0.4957
I(NGR=kõrge)	0.196 (-0.497; 0.913)	0.5821
I(GR=kõrge)	0.852 (-0.072; 1.798)	0.0716

## 8.8 Lisa 8. Peamõjudega mudel ravijärgimusele 2.–5. visiidil

Tabelis 17 on toodud 2.–5. visiidi ravijärgimusele sobitatud peamõjudega mudeli parameetrid, nende usaldusintervallid ning  $p$ -väärtused.

Tabel 17: Logistilise segamudeli (mudeli 12) parameetrid koos usaldusintervalli ja  $p$ -väärtusega. Uuritavaks tunnuseks on binaarne tunnus: kas ravijärgimus on visiitidel 2.–5. hea või mitte.

Parameeter	Väärtus (95% UI)	$p$ -väärtus
Vabaliige	1.990 (0.802; 1.597)	<0.0001
3. visiit	-0.849 (-1.302; -0.395)	0.0003
4. visiit	-1.097 (-1.557; -0.636)	<0.0001
5. visiit	-1.046 (-1.683; -0.410)	0.0013
I(grupp=sekkumine)	0.393 (-0.230; 1.016)	0.2153
I(NGR=kõrge)	0.718 (0.123; 0.537)	0.0180
I(GR=kõrge)	-0.076 (-0.688; 0.536)	0.8078

## 8.9 Lisa 9. "Indimed – hüpertensioon" protokoll

### PROTOKOLL

**Pealkiri:** Avatud juhuslikustatud kontrollitud mõjutusuuring selgitamaks seost individuaalse tüsistuste riski puudutava informatsiooni edastamise arstile ja uuritavale ning ravijärgimuse ja ravi tulemuslikkuse vahel 18-65 aastastel hüpertooniatõvega (HT) meestel Tartu ja Tallinna arstikeskustes

Viiakse läbi uuringu „**Personaalse meditsiini rakendamine tervishoius: teadlikkuse tõstmine, haiguste ennetamine ja ravi**“ raames.

#### Osalevad asutused ja isikud:

TÜ Eesti Geenivaramu (5)	Andres Metspalu	Vastutav uurija
	Krista Fischer	Uurija, statistika
	Maris Alver	Projektijuht
	Liis Leitsalu	Uurija, geneetiline nõustamine
	Helene Alavere	Uurija, uuringu koordinaator
TÜ Polikliiniku ja peremeditsiini õppetool (1)	Ruth Kalda	Uurija, perearstiteadus
OÜ Perearst Anu Starkopf (1)	Anu Starkopf	Andmekoguja, keskuse vastutav
OÜ Perearstid Takker ja Sarapuu (2)	Urmas Takker	Andmekoguja, keskuse vastutav
	Heili Sarapuu	Andmekoguja
OÜ Ülikooli PAK (2)	Kadri Suija	Andmekoguja, keskuse vastutav
	Anneli Rätsep	Andmekoguja
OÜ Tartu Kesklinna Perearstikeskus (1)	Krista Soobik	Andmekoguja, keskuse vastutav
OÜ Puhja Perearst (1)	Janne Kask	Andmekoguja, keskuse vastutav

<b>OÜ Perearst Hiie Karelson (1)</b>	Hiie Karelson	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>OÜ Elli Kahar (1)</b>	Elli Kahar	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>OÜ Marju Jallai (1)</b>	Marju Jallai	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>OÜ Eve Mõistuse Perearstikeskus (1)</b>	Eve Mõistus	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>Dr Monika Vask OÜ (1)</b>	Monika Vask	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>AS Medicum Perearstikeskus Tartu (1)</b>	Tarmo Loogus	Andmekoguja, keskuse vastutav
<b>Medicum Perearstikeskus AS (21)</b>	Le Vallikivi	Andmekoguja, keskuse vastutav
	Irina Dmitrijeva	Andmekoguja
	Ester Eensaar	Andmekoguja
	Galina Glebova	Andmekoguja
	Zarifa Ahmadzada	Andmekoguja
	Galina Jelissejeva	Andmekoguja
	Natalja Jerohhova	Andmekoguja
	Antonina Kalanik	Andmekoguja
	Jelena Kokorko	Andmekoguja
	Jelena Krasnopejeva	Andmekoguja
	Age Murakas	Andmekoguja
	Ilona Pollus	Andmekoguja
	Meeli Pärnpuu	Andmekoguja
	Tatjana Ratman	Andmekoguja
	Merike Riit	Andmekoguja
	Reet Rõuk	Andmekoguja

	Marika Rähmi	Andmekoguja
	Urve Staak	Andmekoguja
	Aili Svonar	Andmekoguja
	Irina Zahharova	Andmekoguja
	Niina Žuikova	Andmekoguja
<b>Medicum Perearstikeskus AS (1)</b>	Ene Arro	Andmekoguja
<b>Sadama Medicum (2)</b>	Pille Soone	Andmekoguja
	Liina Topp	Andmekoguja
<b>Ida-Tallinna Keskhaigla (2 + 11)</b>	Marika Tammaru	Uuriija, uuringukavand
	Ülle-Helena Meren	Uuriija, ravijärgimus
	Anu Hedman	Uuriija, kardioloogia; andmekoguja, keskuse vastutav
	Tiina Uuetoa	Andmekoguja
	Sirje Masik	Andmekoguja
	Heli Kaljusaar	Andmekoguja
	Imbrit Loogna	Andmekoguja
	Lidia Abramova	Andmekoguja
	Ene Mäeots	Andmekoguja
	Mari Reimand	Andmekoguja
	Anne Kork	Andmekoguja
	Rein Vahisalu	Andmekoguja
	Svea Sildmäe	Andmekoguja

Uuringu juhtgruppi kuulub 9 isikut kolmest asutusest (kollane tähistus). Andmekogumine toimub 13 asutuses, neist 11 asub Tartus, 2 Tallinnas. Igas andmekogumisse kaasatud asutuses on vastutav

andmekoguja (13, roheline tähistus). Koos keskuse vastutavate andmekogujatega osaleb uuringus 48 andmekogijat, neist 13 asub Tartus ja 35 Tallinnas.

## 1. Taust:

HT tulemuslik ravi on oluline komponent mitmete südame-veresoonkonnahaiguste ennetamisel. Tulemuslik ravi eeldab head ravijärgimust. Teave personaalsetest geneetilistest riskidest annab uuritavale võimaluse teadlikult osaleda raviprotsessi juhtimisel, sealhulgas läbi ravisoostumusena realiseeruvate otsuste tegemise.

Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (TÜ EGV) on valmis pakkuma arstidele ja uuritavatele informatsiooni erinevate südame-veresoonkonnahaiguste personaalsete geneetiliste riskide kohta. Enne informatsiooni pakkumise teenuse lõplikku väljaarendamist on ülioluline koguda senipuuduvat teavet individuaalse geneetilise tagasiside andmise mõjust ravijärgimusele, tervisekäitumisele ja ravi tulemuslikkusele HT ambulatoorses ravipraktikas. Uuringus kogutav informatsioon geneetilise tagasiside andmise vastuvõetavusest on oluline teenuse turundusstrateegiate kujundamisel. Samuti on kavandatud uuring võimaluseks tõsta Eesti arstkonna ja patsientide teadlikkust personaalsest meditsiinist.

Personaalse geneetiliste riskide alase tagasiside seost ravijärgimusega on seni vähe uuritud. Seetõttu on kavandatud uuringul potentsiaali anda oluline panus personaalset meditsiini käsitlevasse rahvusvahelisse teaduslikku diskursusesse.

## 2. Eesmärgid

2.1. **Üldeesmärk:** hinnata personaalse meditsiini (geneetiliste riskide alase individuaalse tagasiside andmise) rakendatavust HT ambulatoorses ravipraktikas.

### 2.2. Alaeesmärgid

2.2.1. hinnata geneetiliste riskide alase individuaalse tagasiside andmise mõju ravijärgimusele (esmane tulem);

2.2.2. hinnata geneetiliste riskide alase individuaalse tagasiside andmise mõju HT ravi tulemuslikkusele ja tervisekäitumisele (teisesed tulemid).

2.3. **Lisaeesmärk:** kirjeldada geneetiliste riskide alase individuaalse tagasiside andmise vastuvõetavust uuritavatele ja arstidele

## 3. Meetod:

### 3.1. Uuringu kirjeldus

3.1.1. **Uuringukavand:** Avatud juhuslikustatud kontrollitud mõjutusuuring

3.1.2. **Läbiviimise koht:** perearstipraksised Tallinnas ja Tartus, Ida-Tallinna Keskhaigla kardioloogide ambulatoorne vastuvõtt



3.1.3. **Sekkumine:** individuaalse tüsistuste geneetilist riski puudutava informatsiooni koos standardiseeritud tagasisidega mittegeneetiliste tüsistuste riskide kohta edastamine arstile HT medikamentoose ravi algusjärgus

#### 3.1.4. Mõõdetav tulem

3.1.4.1. **Esmane tulem:** HT medikamentoose ravi järgimus

##### 3.1.4.2. Teisesed tulemid:

3.1.4.2.1. HT ravi tulemuslikkus: süstoolse ja diastoolse vererõhu langus

3.1.4.2.2. HT mittemedikamentoose ravivõtete (elustiilisoovituste) järgimus alagruppidel (suitsetajad, ülekaalulised)

#### 3.1.5. Mõõdetavad segavad tegurid

3.1.5.1. Vanus

3.1.5.2. Elukoht (linn/maa)

3.1.5.3. Kaasuvad haigused

3.1.5.4. Pereanamnees (HT, müokardi infarkti, ajuinsuldi, kodade virvendusarütmia, teist tüüpi diabeedi esinemine sugulastel)

3.1.5.5. Haridustase ja amet, töötamise staatus, sissetulek, kooselu staatus

3.1.5.6. Kõrvaltoimed

3.1.5.7. Elustiil (suitsetamine, alkoholi tarvitamine, kehakaal)

### 3.2. Uuringu populatsioon

#### 3.2.1. Inklusioonikriteeriumid

3.2.1.1. mees vanuses 18 kuni 65 aastat, kelle puhul kehtib üks järgnevast:

3.2.1.1.1. esmaselt diagnoositud HT\* kodeeritud\*\* I10 (hüpertooniatõbi ehk essentsiaalne ehk primaarne arteriaalne hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi) või I11.9 (südamekahjustusega hüpertooniatõbi ilma (kongestiivse) südamepuudulikkuseta);

3.2.1.1.2. varasemalt diagnoositud HT kodeeritud I10 või I11.9, kuid pole saanud medikamentosset ravi;

3.2.1.1.3. varasemalt diagnoositud HT kodeeritud I10 või I11.9 ja määratud medikamentosne ravi, kuid on katkestanud selle vähemalt 2 kuud tagasi;

\* 3 mõõtmise keskmine arteriaalne vererõhk: kas süstoolne üle 140; ja/või diastoolne üle 90 mmHg

\*\* siin ja edaspidi diagnoosikoodid esitatud Rahvusvahelise Haiguste Klassifikatsiooni 10. versiooni järgi)

3.2.1.2. arsti hinnangul on patsiendil vaja (taas)alustada HT medikamentosset ravi

3.2.1.3. EKG leid: siinusrütm, läbipõetud müokardi infarkti ja/või ägeda isheemia tunnusteta

3.2.1.4. annab informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks

3.2.1.5. uuritaval on valmisolek teada saada enda geneetilist riski

### 3.2.2. Eksklusioonikriteeriumid

3.2.2.1.1. Kaasuvad kehalised või psüühilised haigused/seisundid või nende ravi, mis raviarsti hinnangul võib takistada või oluliselt mõjutada:

3.2.2.1.1.1. informeeritud nõusoleku andmist

3.2.2.1.1.2. osalemist uuringus

3.2.2.1.2. 1. visiidil 3 mõõtmise keskmine arteriaalne vererõhk: kas süstoolne üle 180; ja/või diastoolne üle 110 mmHg

### 3.2.3. Randomiseerimine

3.2.3.1. **Sekkumisgrupp:** geneetiliste riskide alane individuaalne tagasiside edastatakse arstile uuringu alguses (2.visiidil)

3.2.3.2. **Kontrollgrupp:** geneetiliste riskide alane individuaalne tagasiside edastatakse arstile uuringu lõpus (4.visiidil)

3.2.3.3. **Randomiseerimisühik:** andmekoguja

3.2.3.4. **Meetod:**

3.2.3.4.1. 24 andmekogujat randomiseeritakse sekkumisrühma, 23 kontrollrühma

3.2.3.4.2. Randomiseerimine toimub kolmes kihis:

3.2.3.4.2.1. Tartu perearstid: 6 andmekogujat randomiseeritakse sekkumisrühma, 6 kontrollrühma

3.2.3.4.2.2. Tallinna perearstid: 12 andmekogujat randomiseeritakse sekkumisrühma, 12 kontrollrühma

3.2.3.4.2.3. Ida-Tallinna Keskhaigla kardioloogid: 6 andmekogujat randomiseeritakse sekkumisrühma, 5 kontrollrühma

3.2.3.4.3. Kihi sees toimub lihtne randomiseerimine

3.2.3.4.4. Randomiseerimine leiab aset TÜ EGV-s enne uuritavate kaasamist, kõiki uurimiskeskusi informeeritakse nende andmekogujate randomiseerimisstaatuses üheaegselt koheselt randomiseerimise järgselt

## 3.3. Uurimistoimingud

### 3.3.1. Uurimistoimingud visiitide kaupa

#### 1. Enne 1. visiiti

1.1. Asutustele koodide omistamine TÜ EGV-s

1.2. Uuringukaustade edastamine asutustesse

1.3. Andmekogujatele koodide omistamine asutuses

1.4. Randomiseerimine ja randomiseerimisinfo edastamine osalevatesse asutustesse

- ## 2. Visiit 1:

- ### 3. Vahetult pärast esimest visiiti

- 3.1. Allkirjastatud nõusolekuvormide ja verede edastamine TÜ EGV-sse; koos esimese nõusolekuvormi/verega edastatakse ka Geneetiliste riskide tagasiside küsimustikud arstidele
- 4. Enne 2. visiiti**
- 4.1. DNA analüüsi teostamine TÜ EGV-s
- 4.2. Sekkumisgrupi DNA analüüsi vastuste edastamine asutustesse
- 5. Visiit 2**  
(1,5 kuud pärast visiiti 1)
- 5.1. Küsimustike BMQ, MMAS-8, Kõrvaltoimed täitmine uuritava poolt. Täidetud küsimustikud lisatakse visiidimaterjalidele.
- 5.2. DNA analüüsi tulemuste selgitamine sekkumisrühma uuritavatele
- 5.3. Geneetiliste riskide tagasiside küsimustiku (II) täitmine sekkumisrühma uuritavate poolt
- 5.4. Mõõtmised:
- 5.4.1. RR kolmel korral
- 5.4.2. Kehakaal
- 5.5. Suitsetamise anamneesi hindamine
- 5.6. Vajadusel ravi korrigeerimine
- 5.7. Ravimi väljaostmise ja väljakirjutamise registreerimine.
- 5.8. 3.visiidi aja määramine
- 5.9. Visiidi materjalide täitmine
- 5.10. Visiidi toimumise kandmine andmekoguja logisse ja asutuse logisse.
- 5.11. Visiidi toimumisest teatamine TÜ EGV-sse
- 6. Enne 3. visiiti**
- 6.1. Andmekogujale kahe visiidi eest tasu ülekandmine
- 7. Visiit 3**  
(3,5 kuud pärast visiiti 1; 2 kuud eelmisest visiidist)
- 7.1. Küsimustike BMQ, MMAS-8, Kõrvaltoimed täitmine uuritava poolt. Täidetud küsimustikud lisatakse visiidimaterjalidele.
- 7.2. Mõõtmised:
- 7.2.1. RR kolmel korral
- 7.2.2. Kehakaal

- 7.3. Suitsetamise anamneesi hindamine
  - 7.4. Vajadusel ravi korrigeerimine
  - 7.5. Ravimi väljaostmise ja väljakirjutamise registreerimine
  - 7.6. 4.visiidi aja määramine
  - 7.7. Visiidi materjalide täitmine
  - 7.8. Visiidi toimumise kandmine andmekoguja logisse ja asutuse logisse
  - 7.9. Visiidi toimumisest teatamine TÜ EGV-sse
- 
- 8. Enne 4. visiiti**
    - 8.1. DNA analüüsi teostamine TÜ EGV-s
    - 8.2. Kontrollgrupi DNA analüüsi vastuste edastamine asutustesse
- 
- 9. Visiit 4 (6 kuud pärast visiiti 1; 2,5 kuud eelmisest visiidist)**
    - 9.1. Küsimustike BMQ, MMAS-8, Kõrvaltoimed täitmine uuritava poolt. Täidetud küsimustikud lisatakse visiidimaterjalidele.
    - 9.2. DNA analüüsi tulemuste selgitamine kontrollgrupi uuritavatele
    - 9.3. Mõõtmised:
      - 9.3.1. RR mõõtmine kolmel korral
      - 9.3.2. Kehakaal
      - 9.3.3. Vööümbermõõt
      - 9.3.4. Puusaümbermõõt
    - 9.4. Geneetiliste riskide tagasiside küsimustiku (II) täitmine kontrollrühma uuritavate poolt
    - 9.5. Suitsetamise anamneesi hindamine
    - 9.6. Vajadusel ravi korrigeerimine
    - 9.7. Kontrollgrupi Geneetiliste riskide tagasiside küsimustiku täitmine uuritavate poolt (II)
    - 9.8. Ravimi väljaostmise ja väljakirjutamise registreerimine
    - 9.9. 5.visiidi aja määramine
    - 9.10. Visiidi materjalide täitmine
    - 9.11. Visiidi toimumise kandmine andmekoguja logisse ja asutuse logisse
    - 9.12. Visiidi toimumisest teatamine TÜ EGV-sse

- |  |  |
|--|--|
| <b>10. Visiit 5</b><br>(12 kuud<br>pärast<br>visiiti 1; 6<br>kuud<br>eelmisest<br>visiidist) | 10.1. Küsimustike BMQ, MMAS-8, Kõrvaltoimed täitmine uuritava poolt. Täidetud küsimustikud lisatakse visiidimaterjalidele.<br>10.2. Mõõtmised:<br>10.2.1. RR mõõtmine kolmel korral<br>10.2.2. Kehakaal<br>10.2.3. Vööümbermõõt<br>10.2.4. Puusaümbermõõt<br>10.3. Suitsetamise anamneesi hindamine<br>10.4. Vajadusel ravi korrigeerimine<br>10.5. Kõigile uuritavatele Geneetiliste riskide tagasiside küsimustik uuritavatele (III)<br>10.6. Ravimi väljaostmise registreerimine<br>10.7. Visiidi materjalide täitmine<br>10.8. Visiidi toimumise kandmine andmekoguja logisse ja asutuse logisse<br>10.9. Visiidi toimumisest teatamine TÜ EGV-sse |
| <b>11. Pärast 5. visiiti</b>   | 11.1. Uuringukausta edastamine TÜ EGV-sse<br>11.2. Andmekogujale kogu uuringu tasu ülekandmine<br>11.3. Uuringu andmete sisestamine andmebaasi   |
| <b>12. Pärast viimast visiiti asutuses</b>   | 12.1. Geneetiliste riskide tagasiside küsimustiku arstidele (II) toimetamine asutuse vastutavate uurijate kätte, küsimustike täitmine asutustes ja kogumine vastutava uurija kätte   |

**3.3.2. Uuringusse kaasamine:** uuringus osalemise ettepanek tehakse kõigile järjestikustele inklusioonikriteeriumidele vastavatele patsientidele, kes pöörduvad uuringuperioodi vältel uuringus andmekogujana osaleva arsti vastuvõttu (vt valimi suurus)

**3.3.3. Jälgimine:** iga uuritavat jälgitakse 12 kuu vältel uuringusse kaasamisest; toimub 5 uuringuviisi: visiit 1 (0 hetk), visiit 2 (1,5 kuud pärast visiiti 1), visiit 3 (3,5 kuud pärast visiiti 1), visiit 4 (6 kuud pärast visiiti 1), visiit 5 (12 kuud pärast visiiti 1)

### 3.3.4.Sekkumine

- 3.3.4.1. Kõikidelt uuringus osalejatelt võetakse vereproov (10 ml veeniverd), millest eraldatakse TÜ EGV laboris vastavalt protokollile genoomne DNA ning teostatakse genotüpiseerimine reaalaaja PCR meetodiga. Selleks kasutatakse firma Applied Biosystems (USA) reaalaaja termotsüklerit 7900HT Fast Real-Time PCR System. PCR-plaadi lugemiseks ning saadud tulemuste analüüsimiseks kasutati tarkvara SDS2.4 (Applied Biosystems).
- 3.3.4.2. Individuaalsed geneetilised riskiskoorid arvutatakse HT tüsistuste (ajuinsult, südame rütmihäired, isheemiatõbi) ja teise tüübi diabeedi kujunemise riski mõjutavate geneetiliste markerite alusel, mis on valitud ülegenoomsetes assotsiatsiooniuuringutes identifitseeritud ja sõltumatus kohordis replitseeritud spetsiifiliste geenivariantide (ühenukleotiidsete polümorfismide ehk SNP) alusel (12-20). Iga riskiskoori alusel hinnatakse uuritava geneetilist riski vastava haiguse jaoks kas kõrgeks, või mitte kõrgeks. Selline kategoriseerimine põhineb TÜ EGV andmete analüüsil, kus on kindlaks tehtud vastavate riskiskooride jaotused Eesti rahvastikus (kasutades 7500 geenidonorite andmeid). uuritavale tagasisidet andes kombineeritakse geneetilise riskiskoori info tema muude teadaolevate riskiteguritega (kehamassiindeks, suitsetamine) ning arvestatakse ka riski suurenemisega vanuse kasvades.
- 3.3.4.3. Standardiseeritud tagasiside andmine mittegeneetilistest riskidest leiab aset vastavuses „**Tüiskasvanute kõrgevererõhktove käsitlus esmatasandil. Eesti ravijuhend**“ lehekülj 18 toodud juhiste

### 3.3.5.Segavate tegurite mõõtmine

- 3.3.5.1. Vanus aastates, elukoht linna või valla täpsusega, kaasuvad haigused (I ja II tüüpi diabeet, kilpnäärme haigused, depressioon või muud olulisemad haigused), pereanamnees (HT, müokardi infarkti, ajuinsuldi, kodade virvendusarütmia, II tüüpi diabeedi esinemine lähisugulastel), haridustase ja amet, töötamise staatus vastavalt uuringusse lülitamise lehel esitatud vormile.
- 3.3.5.2. **Kõrvaltoimete** tabelisse märgitakse kõik võimalikud kõrvaltoimed, nende intensiivsus ning võimalik seotus HT ravimisega.

### 3.3.6.Tulemi mõõtmine

- 3.3.6.1. **MMAS-8** ravijärgimise küsimustik koosneb 8 küsimusest, millest esimesed 7 on ei/ jah vastuse variantidega (jah=1 ja ei=0). Viimase küsimuse vastused annavad vastavalt 4,3,2,1 või 0 punkti. Punktid liidetakse ning uuritava ravijärgimust hinnatakse vastavalt punktisummadele (8= hea ravijärgimus, 6-7 keskmine ravijärgimus ja alla 6 halb ravijärgimus). Ravijärgimuse skoor arvutatakse Geenivaramus.

- 3.3.6.2. **BMQ** küsimustiku hindamiseks on olemas autori Bonni Svarstadi poolt esitatud spetsiaalne tabel, kus hinnatakse eraldi uuritava ravirežiimi järgimust, ravimiga seotud probleemide olemasolu, unustamisega ning ravimi kättesaadavusega seotud ravijärgimust. Ravijärgimuse määrad leitakse vastuste (jah=1 ja ei=0) kokku liitmise teel. Ravijärgimuse skoor arvutatakse Geenivaramus.
- 3.3.6.3. **Ravimite väljakirjutamise ja väljaostmise** registreerimine: vastavalt Retseptikeskuse digiresepti andmebaasi andmetele märgib andmekoguja need üles uuringumapis sisalduvasse vastavasse vormi.
- 3.3.6.4. **RR** mõõtmine toimub tavapäraselt andmekoguja käsutuses oleva vererõhu mõõtmise vahendiga, soovitavalt ühel uuritaval sama vahendiga kogu uuringu vältel. Mõõtmine toimub vastavuses „*Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil. Eesti ravijuhend*“ lehekülj 13 toodud juhisteel.
- 3.3.6.5. **Uuritava kehapikkuse, kaalu, vöö- ja puusaümberrõõdu** (mittemedikamentoose ravi tulemuslikkuse hindamiseks) mõõdab andmekoguja tavapäraselt tema käsutuses olevate vahenditega, soovitavalt ühel uuritaval sama vahendiga, samades tingimustes (mõõdetakse seistes, kehapikkus ilma jalanõudeta, kehamass sarnases riietuses) ja sama meetodikaga kogu uuringu vältel.
- 3.3.6.5.1. Kehapikkuse mõõtmisel tulemus märgitakse 1 sentimeetri täpsusega.
- 3.3.6.5.2. Kehamassi mõõtmisel märgitakse tulemus 1 kilogrammi täpsusega.
- 3.3.6.5.3. Soovitavalt mõõdetakse vööümberrõõdu niudeluu harja ja alumise roide vahelise lõigu keskosa kõrguselt, jälgides samal ajal, et mõõdulint oleks kogu ulatuses põrandaga paralleelne. Tulemus märgitakse sentimeetri täpsusega.
- 3.3.6.5.4. Soovitavalt mõõdetakse puusaümberrõõdu reieluu suure pöörle ja niudeluu harja vahelise joone keskmise kolmandiku kohal ehk kõige suurema ümberrõõdu joonelt, jälgides samal ajal, et mõõdulint oleks kogu ulatuses põrandaga paralleelne. Tulemus märgitakse 1 sentimeetri täpsusega.
- 3.3.6.6. **Suitsetamise anamnees** kogutakse vastavalt uuringusse lülitamise lehele. Suitsetamisharjumuste muutus fikseeritakse igal visiidil.
- 3.3.6.7. **Geneetiliste riskide tagasiside küsimustik** uuritavatele ja arstidele. Geneetilise tagasiside küsimustik uuritavatele on koostatud kasutades järgmiseid materjale:
1. Cherkas, L. F., Harris, J. M., Levinson, E., Spector, T. D. & Prainsack, B. A survey of UK public interest in internet-based personal genome testing. *PloS one* 5, e13473 (2010).
  2. Kaphingst, K. A. et al. Patients' understanding of and responses to multiplex genetic susceptibility test results. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 14, 681–7 (2012).
  3. Voils, C. I. et al. Examining the impact of genetic testing for type 2 diabetes on health behaviors: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 13, 121 (2012).
  4. Scheuner, M. T., Hilborne, L., Brown, J. & Ira M. Lubin, for the members of the R. M. G. T. R. A. B. A Report Template for Molecular Genetic Tests Designed to Improve Communication Between the Clinician and Laboratory. (2012).at <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2011.0328>>



5. Waxler, J. L. et al. Genetic counseling as a tool for type 2 diabetes prevention: a genetic counseling framework for common polygenetic disorders. *Journal of genetic counseling* 21, 684–91 (2012).
6. Viigimaa, M., Eha, J., Hedman, A., Kampus, P. & Liiver, A. Eesti südame- ja veresoonkonnahaiguste preventsiiooni juhend. *Eesti Arst* 85, 183–216 (2006).
7. Ambos, A. et al. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend. *Eesti Arst* 1, 1–21 (2008).
8. Kalda, R. KÕRGVERERÕHKTÕVE Eesti ravijuhend. (2012).

Arstide geneetilise tagasiside küsimustik on koostatud kasutades järgmiseid materjale:

1. Scheuner, M. T., Edelen, M. O., Hilborne, L. H. & Lubin, I. M. Effective communication of molecular genetic test results to primary care providers. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* (2012).doi:10.1038/gim.2012.151

#### **Geneetiliste riskide tagasiside küsimustike kasutamise eesmärk:**

1. Hinnata individuaalse geneetilise tagasiside andmise mõju HT ravi tulemuslikkusele ja tervisekäitumisele (teisesed tulemid).

- uurida tunnetatud mõju (*preceived effect* – ehk siis uuritava ootused ja plaanid),

- uurida raporteeritud mõju tervisekäitumisele

- uurida reaalselt mõju (mõõdetavad muutused ja ravijärgimuses)

- uurida tunnetatud, raporteeritud ja reaalse mõju suhet

2. Hinnata uuritavate rahulolu geneetilise tagasiside saamise protsessiga.

- tagasiside hinnang (uurime kas sisu oli piisav, kergesti aru saadav ja kasulik),

- tagasiside tõlgendus (nõ kontrollküsimused uurimaks, kas uuritavad tõlgendavad informatsiooni samamoodi nagu meie seda soovime),

- tagasiside oli piisav ja mis oli puudu/üle,

- kas tagasisidel oli mingi negatiivseid/positiivseid psühholoogiline mõju (ja kas see on seotud riski prognooside, perekonna anamneesiga,..vms)

3. Hinnata arstide ootusi geneetilise informatsiooni mõju suhtes ja tagasisidet geneetilise riski informatsiooni jagamise protsessi kohta.

### **3.3.7.Uuringust väljumise kriteeriumid**

- 3.3.7.1. Uuritava soov uuringust välja astuda ükskõik millisel ajahetkel põhjust nimetamata. Uuritava soov peab olema väljendatud selgesõnaliselt, soovitatavalt kirjalikult. Uuritava poolt allkirjastatud vabas vormis avaldus uuringust väljaastumise kohta säilitatakse uuringumapis. Kuni väljaastumise hetkeni kogutud andmed kaasatakse analüüsi.

- 3.3.7.2. Uuritava väljumisel uuringust muudel objektiivsetel põhjustel (näiteks raske haigus, surm, elukoha muutus) kaasatakse analüüsi enne uuritava uuringust väljumist uuringu käigus kogutud andmed

### **3.3.8.Visiidile mitteilumumise käsitlus**

- 3.3.8.1. Uuritava mitteilumisel kokkulepitud visiidile püüab andmekoguja tema käsutuses olevate vahenditega uuritavaga ühendust võtta. Andmekoguja lepib uuritavaga kokku uue visiidi aja. Uus visiit peaks toimuma võimalikult kiirest pärast ärajäänud visiidi kuupäeva, edasi toimuvad visiidid planeeritud ajavahemike järel.
- 3.3.8.2. Juhul, kui uuritavaga mõistliku ajavahemiku jooksul kontakti saada ei õnnestu, märgib andmekoguja uuringumappi dateeritult visiidi toimumata jäämise ja uuritavaga kontakti saamise katsed. Andmekoguja informeerib visiidi ära jäämisest ja kontakti puudumisest asutuse vastutavat uurijat, kes edastab informatsiooni uuringu juhtgrupile.

### **3.4. Valimi suurus**

- 3.4.1. Kokku kaasatakse uuringusse 300 uuritavat
- 3.4.2. Uuritavate arv kehtestatakse randomiseerimiskihtide kaupa:
  - 3.4.2.1. Tartu perearstid: 150 uuritavad
  - 3.4.2.2. Tallinna perearstid: 100 uuritavat
  - 3.4.2.3. Ida-Tallinna Keskhaigla kardioloogid: 50 uuritavat
- 3.4.3. Igas randomiseerimiskihis kestab uuringuperiood esimese uuritava kaasamisest kuni on kaasatud kihile kehtestatud uuritavate arv. Uuritavate kaasamise lõpetamisest antakse teada uuringu juhtgrupi poolt asutuse vastutavale andmekogujale vastava informatsiooni laekumisel TÜ EGV-sse.

### **3.5. Andmekäitlus**

- 3.5.1. Iga uuringusse siseneva uuritava kohta koostatakse üks uuringukaust, mis sisaldab paberkanjal materjale visiitide kaupa. Vastava visiidi materjalid täidab uuritav vahetult enne visiidi toimumist ja visiidi ajal, uurija visiidi ajal või vahetult visiidi järgselt.
- 3.5.2. Andmed sisestatakse andmesisestaja poolt esimesel võimalusel visiidi materjalide saabumise järgselt EpiData andmesisestusvormi abil TÜ EGV-s.

#### **3.5.3. Andmekvaliteedi tagamisel:**

##### **3.5.3.1. Andmekvaliteedi monitoorimine asutustes**

- 3.5.3.1.1. Monitoorija määrab uuringu juhtgrupp. Uuringu juhtgrupp lepib kokku ja korraldab koostöös vastutava uurijaga monitoorija külastused asutustesse.
- 3.5.3.1.2. Monitoorija külastab asutusi ja annab hinnangu iga andmekoguja esimese uuritava esimese visiidi dokumentatsiooni täidetuse korrektsusele. Puuduste ilmnemisel võtab uuringu juhtgrupp asutuse vastutava andmekoguja kaudu ühendust andmekogujaga ja sõltuvalt probleemi olemusest informeerib kõiki andmekogujaid.
- 3.5.3.1.3. Monitoorija külastab asutusi ja annab hinnangu esimese kümne (1.-10.) täidetud teise visiidi dokumentatsiooni täidetuse korrektsusele.

Puuduste ilmnemisel võtab uuringu juhtgrupp asutuse vastutava andmekoguja kaudu ühendust andmekogujaga ja sõltuvalt probleemi olemusest informeerib kõiki andmekogujaid.

3.5.3.1.4. Monitoorija külastab asutusi ja annab hinnangu kümnenda kuni kahekümnenda (10.-20.) täidetud neljanda visiidi dokumentatsiooni täidetuse korrektsusele. Puuduste ilmnemisel võtab uuringu juhtgrupp asutuse vastutava andmekoguja kaudu ühendust andmekogujaga ja sõltuvalt probleemi olemusest informeerib kõiki andmekogujaid.

### 3.5.3.2. Andmekvaliteedi monitoorimine TÜ EGV-s

3.5.3.2.1. Uuringu juhtgrupp vaatab läbi 60 esimesena laekunud uuringumappi, hinnates kogutud andmete ja nende sisestuse korrektsust. Uuringu juhtgrupp informeerib hinnangust asutuse vastutava andmekogujat. Vajadusel võtab vastutava andmekogujat ühendust andmekogujaga ja/või andmesisestajaga; sõltuvalt probleemi olemusest informeerib uurimiskeskus kõiki vastutavaid andmekogujaid.

3.5.3.2.2. Kasutatakse EpiData andmekvaliteedi kontrolli vahendeid.

3.5.3.2.3. Andmete sisestamisel tekkinud probleemid fikseeritakse andmesisestaja poolt ja raporteeritakse uuringu juhtgrupile. Vajadusel võtab uuringu juhtgrupp asutuse vastutava andmekoguja kaudu ühendust andmekogujaga ja sõltuvalt probleemi olemusest informeerib kõiki andmekogujaid.

3.5.3.2.4. Uuringu juhtgrupp jälgib jooksvalt sisestatavaid andmeid, fikseerib tekkinud probleemid ja annab neist teada andmesisestajale. Vajadusel võtab uuringu juhtgrupp asutuse vastutava andmekoguja kaudu ühendust andmekogujaga ja sõltuvalt probleemi olemusest informeerib kõiki andmekogujaid.

3.6. **Andmeanalüüsi meetod:** võrreldakse ravijärgimuse määra randomiseerimise ja geneetilise riski määramise alusel tekkinud rühmades kasutades mitmetasandilisi klassikalisi ja üldistatud lineaarseid mudeleid.

**Tabel.** Struktuurimudel

Grupp	Alagrupid (vastavalt geneetilisele riskile)	GR – geneetiline risk	NGR – mittegeneetiline risk	PR – Personaalne risk: geneetiline + mittegeneetiline
<b>Kontrollgrupp</b>		Kõrge/mittekõrge <i>pole tagasisidet</i>	Erinev, <i>mittestandardiseeritud tagasiside</i>	Erinev 1. kõrgeGR+kõrgeNGR 2. kõrgeGR+mittekõrgeNGR 3. mittekõrgeGR+kõrgeNGR 4. mittekõrgeGR+mittekõrgeNGR  <i>Grupid luuakse analüüsi käigus</i>
<b>Sekkumisgrupp</b>	<b>Sekkumine 1</b> (vähemalt 1/4 uuritud tüsistuse osas keskmisest kõrgem)	Kõrge <i>tagasiside</i>	Erinev, <i>standardiseeritud tagasiside</i> 1. Madal lisarisk	1. kõrgeGR+kõrgeNGR 2. kõrgeGR+mittekõrgeNGR  <i>Grupid luuakse analüüsi käigus</i>

	geneetiline risk, „kõrge“)		2. Mõõdukas lisarisk 3. Kõrge lisarisk	
	<b>Sekkumine 2</b> (4/4 uuritud tüsistuse osas ei ole keskmisest kõrgemat geneetilist riski, „mitte kõrge“)	Mitte kõrge <i>tagasiside</i>	Erinev, <i>standardiseeritud tagasiside</i> 1. Madal lisarisk 2. Mõõdukas lisarisk 3. Kõrge lisarisk	1. mitte kõrgeGR+kõrgeNGR 2. mitte kõrgeGR+mitte kõrgeNGR  <i>Grupid luuakse analüüsi käigus</i>

NGR on hinnatud vastavalt „**Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil. Eesti ravijuhend**“ lehekülg p.18 toodud juhistele.

Kliiniliselt olulise ravimsoostumuse muutusena käsitletakse MMAS-8 skoori muutust 15% (põhimudeliga saavutatav võimsus 80-90% kui alfa=0.05)

Kliiniliselt olulise vererõhu muutusena käsitletakse süstoolse vererõhu muutust 5 mmHg (põhimudeliga saavutatav võimsus 95% kui alfa=0.05)

Põhimudelid:

**Ravisoostumuse muutus / süstoolse vererõhu muutus =**

**= A + B\* group + C\*GR + D\*NGR + E\*GR\*NGR\* + juhuslikkus**

Täiendav mudel sekkumisgrupi sees

Ravisoostumuse muutus / süstoolse vererõhu muutus =

= A + B\*GR + C\*NGR + D\*GR\*NGR + juhuslikkus

Kui esineb seos sekkumise ja ravisoostumuse vahel, kasutatakse strukturealseid mudeleid uurimaks ravimsoostumuse mõju vererõhu muutusele.

#### 4. Eetilised aspektid:

##### 4.1. Konfidentsiaalsus ja andmete turvalisuse tagamine

4.1.1. **Kodeerimine:** Andmetele omistatakse kolmeosaline kuenumbriline kood, mis kannab informatsiooni uuringut läbiviiva asutuse (koodi esimene osa, 10 ... 25), uurija (teine osa, 01 ... andmekogujate arv asutuses) ja uuritava (kolmas osa, 01 ... andmekoguja poolt kaasatud uuritavate arv) kohta. Lõplik kodeerimine leiab aset andmekogumisel. Koodi esimese osa võtit omab TÜ EGV, koodi teise osa võtit vastutav andmekoguja uuringut läbiviivas asutuses, koodi kolmanda osa võtit omab andmekoguja. Koodivõtmeid hoitakse uuringumaterjalidest eraldi TÜ EGV või uuringut läbiviivate asutuste turvatud serverites, kuhu on ligipääs uuringukoodi omajal turvakoodi või ID-kaardi alusel.

4.1.2. **Tagasikodeerimine:** Tagasikodeerimine on võimalik TÜ EGV-s uuritava allkirjastatud informeeritud nõusoleku vormi alusel; tagasikodeerimist kasutatakse erandjuhul uuringu juhtgrupi ühisel otsusel.

4.1.3. **Paberkandjal informatsiooni hoidmine:** Uuringukaustu hoitakse uuringut läbiviivates asutustes lukustatavates kappides, kuhu on ligipääs andmekogujatel. Nõusolekuvorme hoitakse Geenivaramu kodeerimiskeskuses, mis on kõrgeima

turvalisuse astmega ala. Täidetud uuringumappe hoitakse TÜ EGV-s lukustatavas kapis, kuhu on ligipääs juhtgrupi uurijatel ja andmesisestajal.

**4.1.4. Elektrooniliste andmete hoidmine:** Elektroonilisi andmeid hoitakse TÜ EGV-s turvatud serveris, kuhu andmesisestajatel on ligipääs ID-kaardi alusel.

**4.1.5. Uuritavate andmete edastamine:**

4.1.5.1. Andmete liikumine osalevatest asutustest TÜ EGV-sse:

4.1.5.1.1. Allkirjastatud nõusolekuleht, kodeeritud vereproov DNA analüüsiks – kullerpostiga

4.1.5.1.2. Kodeeritud täidetud uuringumapp – kullerpostiga

4.1.5.2. Andmete liikumine TÜ EGV-st osalevatesse asutustesse:

4.1.5.2.1. DNA analüüsi vastus kodeeritult – meili teel

**4.1.6. Andmete säilitamine:**

4.1.6.1. Koodivõtmeid säilitatakse kuni andmeanalüüsi lõpuni.

4.1.6.2. Paberandjal ja elektroonilisel kujul olevaid andmeid säilitatakse kuni andmeanalüüsi lõpuni.

4.1.6.3. Bioloogilise materjali säilitamine:

4.1.6.3.1. Veeniverest eraldatakse DNA, mida säilitatakse andmeanalüüsi lõpuni.

4.1.6.3.2. DNA eraldamise protsessis üle jäänud veri hävitatakse koheselt pärast DNA eraldamist.

**4.1.7. Andmete publitseerimine:** Publitseerimisel esitatakse andmete statistilise töötluse tulemused.

**4.2. Informeeritud nõusolek:** uuringus osalemiseks annab uuritav informeeritud nõusoleku, mille kinnitab oma allkirjaga. Nõusolek sisaldab:

4.2.1. nõusolek uuringus osalemiseks;

4.2.2. nõusolek andmete töötlemiseks

## **5. Uuringu logistika**

**5.1. Osapoolte vastutus:**

**5.1.1. Uuringu juhtgrupp vastutab**

5.1.1.1. koodide omistamine asutustele

5.1.1.2. kodeerimisinfo edastamine asutustesse

5.1.1.3. uuringumappide ja nõusolekulehtede edastamine asutustesse

5.1.1.4. randomiseerimisinfo edastamine asutustesse

5.1.1.5. DNA analüüsi võtmise vahendite soetamine ja edastamine asutustesse

5.1.1.6. Kullerfirma teenuse tagamine asutustele

- 5.1.1.7. DNA analüüsiks võetud proovide ja allkirjastatud nõusolekuvormide vastuvõtmine kullerifirmalt
- 5.1.1.8. DNA analüüsi teostamine ja vastuse koostamine
- 5.1.1.9. DNA analüüsi vastuse edastamine asutustesse
- 5.1.1.10. uurijate töö tasustamiseks vajalike rahaliste vahendite ülekandmine asutustele
- 5.1.1.11. DNA analüüsides säilitamine
- 5.1.1.12. allkirjastatud nõusolekuvormide säilitamine
- 5.1.1.13. täidetud uuringumappide säilitamine
- 5.1.1.14. andmete sisestamine
- 5.1.1.15. andmete kvaliteedikontroll
- 5.1.1.16. koostöös vastutava andmekogujaga monitoorija külastuste korraldamine asutustes
- 5.1.1.17. asutuste teavitamine uuritavate kaasamise lõpetamisest

#### **5.1.2. Asutuse vastutav andmekoguja vastutab**

- 5.1.2.1. uuringumappide, nõusolekulehtede, katsutite säilitamine asutuses
- 5.1.2.2. uuringumappide, nõusolekulehtede, katsutite jaotamine asutuses
- 5.1.2.3. andmekogujatele koodide omistamine
- 5.1.2.4. andmekogujatele kodeerimisinfo edastamine
- 5.1.2.5. andmekogujate koodide võtme turvaline säilitamine asutuses
- 5.1.2.6. randomiseerimisinfo edastamine andmekogujatele
- 5.1.2.7. TÜ EGV informeerimine koodide jaotumisest randomiseerimisgruppidesse
- 5.1.2.8. DNA analüüsiks võetud proovide nõuetekohane säilitamine asutuses
- 5.1.2.9. allkirjastatud nõusolekuvormide säilitamine asutuses
- 5.1.2.10. DNA analüüsiks võetud proovide ja allkirjastatud nõusolekuvormide üleandmise korraldamine kullerifirmale TÜ EGV-le edastamiseks
- 5.1.2.11. visiitide asutuse logi pidamine
- 5.1.2.12. TÜ EGV informeerimine toimunud visiitidest
- 5.1.2.13. DNA analüüsi vastuste edastamine andmekogujatele
- 5.1.2.14. täidetud uuringumappide üleandmise korraldamine kullerifirmale TÜ EGV-le edastamiseks
- 5.1.2.15. info vahendamine uuringu juhtrühma ja andmekogujate vahel
- 5.1.2.16. koostöös uuringu juhtrühmaga monitoorija külastuste korraldamine asutustes

#### **5.1.3. Andmekoguja vastutab**

- 5.1.3.1. potentsiaalsete uuritavate informeerimine uuringust

- 5.1.3.2. uuritavate värbamine
- 5.1.3.3. informeeritud nõusoleku võtmine uuritavalt
- 5.1.3.4. koodide omistamine uuritavatele koostöös keskuse vastutava uurijaga
- 5.1.3.5. uuritavate koodivõtme turvaline säilitamine
- 5.1.3.6. diagnostiliste protseduuride ja ravi läbiviimine uuritaval
- 5.1.3.7. uuritava nõustamine
- 5.1.3.8. uurimistoimingute läbiviimine
- 5.1.3.9. uuritava küsimustike kätteandmine ja kokku kogumine
- 5.1.3.10. ravimite väljaostmise kontroll
- 5.1.3.11. vereproovi võtmine DNA analüüsiks
- 5.1.3.12. DNA analüüsides vastuste selgitamine uuritavatele
- 5.1.3.13. visiidi materjalide täitmine uuringumappides
- 5.1.3.14. andmekogu logi pidamine
- 5.1.3.15. andmete edastamine visiidi toimumise kohta asutuse vastutavale uurijale
- 5.1.3.16. vastavalt asutuse vastutava uurija juhiste järgi tagama kullerfirmale juurdepääsu DNA analüüsiks võetud proovidele, allkirjastatud nõusolekulehtedele ja täidetud uuringumappidele
- 5.1.3.17. uuritavale visiidiaegade määramine, uuritava visiidile mitte ilmumisel temaga kontakteerumine

5.2. **Ajakava:** uuringu algus pärast eetikakomitee kooskõlastuse saamist, lõpp 12 kuud pärast uuritavate arvu täitumist kõikides randomiseerimiskihitudes

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Merli Mändul,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Geneetilise tagasiside mõju ravijärgimusele ja ravi tulemuslikkusele“, mille juhendaja on dr Krista Fischer,
  - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
  - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 15.05.2018